



Forebyggelse af nedsat frugtbarhed

Nielsen, Henriette Svarre; Schmidt, Lone; Andersen, Anders Nyboe; Petersen, Kathrine Birch; Gyrd-Hansen, Dorte; Jensen, Tina Kold; Juul, Anders; Knudsen, Lisbeth B.

Publication date:
2016

Document version
Også kaldet Forlagets PDF

Document license:
[Ikke-specificeret](#)

Citation for published version (APA):
Nielsen, H. S., Schmidt, L., Andersen, A. N., Petersen, K. B., Gyrd-Hansen, D., Jensen, T. K., Juul, A., & Knudsen, L. B. (2016). *Forebyggelse af nedsat frugtbarhed*. (1 udg.) Vidensråd for Forebyggelse.



EN RAPPORT FRA

VIDENSRÅD FOR FOREBYGGELSE
KRISTIANIAGADE 12
2100 KØBENHAVN Ø

VFF@DADL.DK
WWW.VIDENSRAAD.DK

FOREBYGGELSE AF **NEDSAT FRUGTBARHED**

AF

HENRIETTE SVARRE NIELSEN
LONE SCHMIDT

ANDERS NYBOE ANDERSEN
KATHRINE BIRCH PETERSEN

DORTE GYRD-HANSEN
TINA KOLD JENSEN

ANDERS JUUL
LISBETH BONDESEN KNUDSEN



EN RAPPORT FRA

VIDENSRÅD FOR FOREBYGGELSE
KRISTIANIAGADE 12
2100 KØBENHAVN Ø

VFF@DADL.DK
WWW.VIDENSRAD.DK

FOREBYGGELSE AF **NEDSAT FRUGTBARHED**

AF

HENRIETTE SVARRE NIELSEN
LONE SCHMIDT

ANDERS NYBOE ANDERSEN
KATHRINE BIRCH PETERSEN

DORTE GYRD-HANSEN
TINA KOLD JENSEN

ANDERS JUUL
LISBETH BONDESEN KNUDSEN

FOREBYGGELSE AF NEDSAT FRUGTBARHED

Udarbejdet af
Henriette Svarre Nielsen
Lone Schmidt
Anders Nyboe Andersen
Kathrine Birch Petersen
Dorte Gyrd-Hansen
Tina Kold Jensen
Anders Juul
Lisbeth Bondesen Knudsen

Fagredaktion af Kirstine Krogholm og Thea Suldrup Jørgensen

ISBN 978-87-998156-5-4

Design B14

Publikationsår 2016

1. udgave

Rapporten refereres
Nielsen HS, Schmidt L, Nyboe Andersen A, Birch Petersen
K, Gyrd-Hansen D, Jensen TK, Juul A, Knudsen LB.
Forebyggelse af nedsat frugtbarhed. København: Vidensråd
for Forebyggelse, 2016: 1-152.

Rapporten kan frit downloades på
www.vidensraad.dk

FORORD	5
KOMMISSORIUM	7
ARBEJDSGRUPPENS SAMMENSÆTNING	9
HOVEDKONKLUSIONER	13
RÅD OM FOREBYGGELSE AF NEDSAT FRUGTBARHED	18
1 INDLEDNING	21
2 BAGGRUND	29
3 RISIKOFAKTORER	49
3.1 INDLEDNING	50
3.2 REPRODUKTIONSSYGDOMME OG SYGDOMME MED REPRODUKTIVE KONSEKVENSER	52
3.3 SEKSUELT OVERFØRTE SYGDOMME	60
3.4 ALDER	66
3.5 TOBAKSRYGNING OG FOSTERETS UDSÆTTELSE FOR TOBAKSRYGNING	77
3.6 CANNABIS	82
3.7 FYSISK AKTIVITET	85
3.8 VÆGT	90
3.9 ALKOHOL	94
3.10 ANABOLE STEROIDER	98
3.11 KOFFEIN	100
3.12 KOST	104
3.13 PSYKISK VELBEFINDENDE	114
3.14 MILJØKEMIKALIER	118
4 FOREBYGGELSESINDSATSER	129
SUMMARY	139
ORDLISTE	147

FORORD

De fleste unge voksne ønsker på et tidspunkt i livet at blive forældre, men nedsat frugtbarhed har stor udbredelse i befolkningen, store menneskelige og samfundsmæssige omkostninger og kan betegnes som en folkesygdom. Derfor er forebyggelse af nedsat frugtbarhed velbegrunderet. Det er Vidensrådets håb, at denne rapport kan være med til at komme nogle af de mange myter, misforståelser og fordomme på området til livs.

En udbredt misforståelse er, at fertilitetsbehandling er en garanti for at få de børn, man ønsker sig. Trods adgang til fertilitetsbehandling af høj kvalitet i Danmark, så forholder det sig således, at ikke alle men omkring 70% af kvinder/par fem år efter start på fertilitetsbehandlingen har fået mindst et barn. En anden udbredt antagelse er, at folk med nedsat frugtbarhed eller infertilitet "bare" skal slappe lidt af, få sig en hund eller adoptere et barn. Så kommer det nok helt af sig selv. Denne myte er langt fra velunderbygget. Tværtimod er det veldokumenteret, at f.eks. adoption ikke øger sandsynligheden for efterfølgende graviditet.

Traditionelt har behandling været den primære metode i Danmark til bekæmpelse af nedsat frugtbarhed og ufrivillig barnløshed, mens der ikke er tradition for at forebygge på dette

område. Det er væsentligt at bevare den høje kvalitet og lige adgang til fertilitetsbehandling i det offentlige sundhedsvæsen, så blandt andet social ulighed på området modvirkes. Men forebyggelse, der kan mindske risikoen for nedsat frugtbarhed og mindske behovet for fertilitetsbehandling, er et overset område, som vi i Vidensråd for Forebyggelse gerne vil sætte fokus på. Derfor nedsatte vi en arbejdsgruppe bestående af danske eksperter på området, der har gennemgået evidensen for risikofaktorer for nedsat frugtbarhed, vurderet hvilke indsatser der mest effektivt forebygger nedsat frugtbarhed og udarbejdet en række konkrete og evidensbaserede råd, alt sammen med henblik på at forebygge nedsat frugtbarhed.

Vidensråd for Forebyggelse håber, at denne rapport vil bidrage til mere forebyggelse rettet mod nedsat frugtbarhed ved at øge den politiske opmærksomhed på emnet, målrette forebyggelsesindsatser, styrke rådgivningsgrundlaget blandt sundhedsprofessionelle og bidrage til øget viden blandt beslutningstagere og borgere, der ønsker sig børn.

Morten Grønæk

Formand for Vidensråd for Forebyggelse

KOMMISSORIUM

De fleste kvinder og mænd ønsker at blive forældre. Men hver tiende kvinde i Danmark er enten ufrivilligt barnløs eller får færre børn end ønsket på grund af egen og/eller partners nedsatte frugtbarhed. Vi kender ikke omfanget af ufrivillig barnløshed blandt mænd, men 20-21% af mænd får aldrig børn. Ca. 40% af raske unge mænd har en sædkvalitet, der gør, at de kan have sværere ved eller slet ikke være i stand til at gøre en kvinde gravid. Nedsat frugtbarhed er således en af de hyppigste sygdomme i reproduktiv alder. Igennem en årrække er 7-9% af fødselsårgangene i Danmark blevet undfanget efter fertilitetsbehandling, og knap 1% af børnepopulationen er adopteret. Trods tilstrækkelig adgang til fertilitetsbehandling af høj kvalitet kompenserer fertilitetsbehandlingen kun for omkring halvdelen af de ønskede børnefødsler, som par med nedsat frugtbarhed har forsøgt at få. Nedsat frugtbarhed har både menneskelige og samfundsmæssige konsekvenser, og der er et stort behov for at forebygge nedsat frugtbarhed.

Vidensråd for Forebyggelse ønsker at beskrive og opsummere den videnskabelige litteratur vedrørende risikofaktorer for nedsat frugtbarhed, herunder reproduktionssygdomme og seksuelt overførte infektioner med reproduktive konsekvenser, individuelle adfærdsmæssige risikofaktorer (f.eks. kost, rygning, alkohol, fysisk aktivitet og vægt) samt samfundsmæssige risikofaktorer. Endvidere gennemgås den videnskabelige litteratur om konsekvenser af nedsat frugtbarhed og ufrivillig barnløshed på både samfundsmæssigt og individuelt niveau. Den videnskabelige litteratur vedrørende mulige forebyggelsesindsatser, der kan reducere forekomsten af nedsat frugtbarhed, vil ligeledes blive gennemgået, og der vil blive konkretiseret specifikke evidensbaserede råd, både til individet og til sundhedsprofessionelle og beslutningstagere, med henblik på at forebygge nedsat frugtbarhed.

ARBEJDSGRUPPENS SAMMENSÆTNING

Arbejdsgruppens formand er udpeget af formandskabet for Vidensråd for Forebyggelse, mens arbejdsgruppens medlemmer er udpeget i fællesskab af formanden for arbejdsgruppen og formandskabet for Vidensråd for Forebyggelse. Arbejdsgruppens medlemmer er valgt på baggrund af deres faglige kompetencer inden for de emner, som rapporten indeholder:

- Henriette Svarre Nielsen (arbejdsgruppeformand), klinisk lektor, overlæge, dr.med., Fertilitetsklinikken, Rigshospitalet, og Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet
- Lone Schmidt, lektor, cand.med., dr.med., ph.d., Institut for Folkesundhedsvidenskab, Afdeling for Social Medicin, Københavns Universitet
- Anders Nyboe Andersen, klinisk professor, overlæge, dr.med., Fertilitetsklinikken, Rigshospitalet og Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet
- Kathrine Birch Petersen, afdelingslæge, ph.d., Fertilitetsklinikken, Rigshospitalet
- Dorte Gyrd-Hansen, centerleder, professor, cand.oecon., ph.d., Center for Sundhedsøkonomisk Forskning (COHERE), Syddansk Universitet
- Tina Kold Jensen, professor, cand.med., ph.d., journalist, Miljømedicin, Syddansk Universitet

- Anders Juul, klinisk professor, klinikchef, dr.med., Afdeling for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet, og Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet
- Lisbeth Bondesen Knudsen, professor (m.s.o.), mag.scient.soc., Institut for Sociologi og Socialt Arbejde, Aalborg Universitet

Habilitetserklæringer for arbejdsgruppens medlemmer kan fås ved henvendelse til Vidensråd for Forebyggelses sekretariat.

Konsulent, ph.d. Kirstine Krogholm og konsulent, ph.d. Thea Suldrup Jørgensen fra Vidensråd for Forebyggelses sekretariat har fungeret som projektledere og fagredaktører for arbejdsgruppen.

Arbejdsgruppen ønsker at takke:

- Berit Andersen, seniorforsker, ph.d., Institut for Folkesundhed, Forskningsenheden for Almen Praksis, Aarhus Universitet, for kommentering af afsnittet om seksuelt overførte sygdomme
- Katrine Strandberg-Larsen, lektor, ph.d., Institut for Folkesundhedsvidenskab, Afdeling for Social Medicin, Københavns Universitet, for kommentering af afsnittet om alkohol
- Lene Tølbøll, lektor, ph.d., Institut for Sociologi og Socialt Arbejde, Aalborg Universitet for kommentering af Baggrundskapitlet

- › Hanne Hegaard, jordemoder, lektor, ph.d.,
Forskningsenheden for Kvinders og Børns
Sundhed, Rigshospitalet, for kommentering af
afsnittet om fysisk aktivitet
- › Martin Blomberg Jensen, læge, dr.med.,
Division of Bone and Mineral Research,
Harvard University, Boston US for bidrag
til afsnittet om sammenhænge mellem
D-vitamin og sædkvalitet.

**Følgegruppen bag projektet takkes for
kommentering af rapporten:**

- › Bjarne B. Christensen, generalsekretær,
Sex & Samfund
- › Thomas Larsen, bestyrelsesformand,
Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi
- › Lillian Bondo, landsformand,
Jordemoderforeningen
- › Elisabeth Carlsen, bestyrelsesformand,
Dansk Fertilitetsselskab
- › Lotte Hvas, lægefaglig konsulent,
Dansk Selskab for Almen Medicins sekretariat

HOVEDKONKLUSIONER

Samlet konklusion

De fleste unge danskere ønsker at blive forældre til to eller tre børn, og det er kun 5%, der ikke ønsker sig børn. Ifølge den danske befolkningsstatistik har 12-13 % af 50-årige kvinder ikke fået børn, og det samme gælder for 20-21 % af 50-årige mænd. Det vides ikke ud fra disse registerdata, hvor stor en andel af de barnløse 50-årige kvinder og mænd, der er ufrivilligt barnløse, ligesom vi ikke ved, hvor mange 50-årige, der pga. nedsat frugtbarhed ikke har fået det antal børn de ønskede.

Nedsat frugtbarhed omfatter både en manglende evne til at blive gravid efter mindst 12 måneders forsøg (infertilitet) og/eller manglende evne til at gennemføre en graviditet frem til en fødsel. Blandt 25-45-årige kvinder/par, der har forsøgt at få børn, er 10-15% infertile, når man måler på et givet tidspunkt (punktprævalens). Dermed overgår hyppigheden af infertilitet hyppigheden af andre kroniske sygdomme (astma, diabetes, psykiske sygdomme, kræft og hjerte-karsygdomme) i samme aldersgruppe. Hvis man derimod måler, hvor mange der er og/eller tidligere har været infertile, er det mellem hvert fjerde og hvert sjette par (16-26%), der på et eller flere tidspunkter henover livet er infertile (livstidprævalens). Nedsat frugtbarhed er en folkesygdom, men i modsætning til de fleste andre folkesygdomme ses der ikke social ulighed i forekomsten. Der er heller ikke social ulighed i resultaterne af fertilitetsbehandling ved de offentlige fertilitetsklinikker. Fertilitetsbehandling med reagensglasmetoden blev i 2010 belønnet med Nobelprisen i medicin, og i indstillingen blev anført metodens værdi i lyset af den store globale forekomst af nedsat frugtbarhed.

Det er veldokumenteret, at nedsat frugtbarhed kan have en lang række alvorlige psykiske, seksuelle og sociale konsekvenser for individet og parret, der mister nogle af deres forestillinger om livet, og infertilitet kan føre til en eksistentiel livskrise. I modsætning til mange andre tab i livet mister man ved infertilitet noget, man ikke har kendt til. Man mister samtidig forestillingen om at have en sund og rask krop, der kan få børn/gøre en kvinde gravid, man mister muligheden for at skifte fra gruppen af barnløse voksne til gruppen af forældre og dermed også gøre sine egne forældre til bedsteforældre, og man mister forestillingerne om, hvordan ens liv vil forme sig. Infertilitet medfører ofte stærke følelsesmæssige reaktioner som sorg, vrede og fortvivelse og kan medføre et forringet selvværd og kønsidentitet, og mange infertile par vil opleve, at deres parforhold kan være truet. Infertilitet har endvidere ofte også alvorlige negative følger for det seksuelle samliv, hvor fokus ofte ændres fra glæde og lyst til nøje planlagte samlejer. Samfundsmæssigt vil nedsat frugtbarhed ultimativt føre til mindre fremtidige fødselsårge og deraf følgende nedgang i andelen af befolkningen, der er erhvervsaktive.

Nedsat frugtbarhed er sammenhængende med en lang række meget forskellige risikofaktorer. Disse kan grupperes i:

- 1) medicinske årsager og tilstande
- 2) adfærdsmæssige faktorer
- 3) miljømæssige faktorer

Denne rapport opsummerer den videnskabelige evidens for forebyggelsesmuligheder indenfor disse tre grupper med hovedkonklusionerne angivet

nedenfor. Rapporten omhandler ikke risikofaktorer for nedsat frugtbarhed i arbejdsmiljøet.

Medicinske årsager og tilstande

Hos kvinden er de to hyppigste medicinske årsager til nedsat frugtbarhed manglende ægløsning og aflukkede eller dårligt fungerende æggeledere. Kvinder med manglende ægløsning kan øge sandsynligheden for graviditet ved at tage sig i vægt eller tage på i vægt, hvis de er henholdsvis overvægtige eller undervægtige. Hos ca. 40% af infertile par ligger problemet primært eller delvist hos manden, hvor de hyppigste medicinske årsager til nedsat frugtbarhed er nedsat sædcelleproduktion (ikkenedsunkne testikler, testikulært dysgenese-syndrom, årebrot og medicinindtagelse), obstruktion af frøførende sædveje (tidligere urogenitale infektioner og operationer) samt genetiske sygdomme. En række behandlingsformer, herunder kemoterapi, er giftige for kønsceller, og det bør sikres, at patienterne tilbydes muligheden for fertilitetsbevarende tiltag (nedfrysning af æg, æggestokkevæv eller sæd).

Adfærdsmæssige faktorer

Seksuelt overførte sygdomme

Klamydia er en meget hyppig seksuelt overført infektion, mens gonoré er mindre udbredt. Klamydia øger risikoen for skade på æggeledere og kan danne arvæv i bithestiklerne og andre af de reproduktive organer hos mænd. Det anbefales at reducere forekomsten af seksuelt overførte sygdomme ved at undgå usikker sex (brug kondom ved ny seksualpartner) og ved at teste personer, der har været udsat for smitte, opsøge og teste deres seksualpartnere og behandle smittede.

Alder

Udskudt familiedannelse til kvinden er midt i 30'erne eller ældre øger risikoen for, at man enten slet ikke får barn, eller at man får færre børn end ønsket. Det er veldokumenteret, at stigende alder

i sig selv er en væsentlig risikofaktor for faldende frugtbarhed, særligt alder over 35 år hos kvinder og over 40-45 år hos mænd medfører nedsat frugtbarhed. Samtidig betyder en højere alder, at både mænd og kvinder har øget risiko for at have andre risikofaktorer for nedsat frugtbarhed og for at have haft disse risikofaktorer igennem en længere årrække (f.eks. overvægt og rygning). Derudover er der med stigende alder en tiltagende risiko for, at mænd og kvinder kan have været ramt af andre sygdomme, der kan have betydning for frugtbarheden (f.eks. endometriose, kræft, seksuelt overførte sygdomme og operationer i bækkenet).

Det er også veldokumenteret, at succesraten ved fertilitetsbehandling falder betydeligt med stigende alder hos både kvinden og manden. Det anbefales derfor, at der laves indsatser for at øge befolkningens viden om, at stigende alder er en væsentlig risikofaktor for nedsat frugtbarhed. Denne viden er en del af grundlaget for, at kvinder og mænd kan tage velinformerede beslutninger i forhold til deres ønsker om familiedannelse.

Tobaksrygning og fosterets udsættelse for tobaksrygning

Det er veldokumenteret, at rygning og udsættelse for passiv rygning øger tiden til graviditet, risikoen for nedsat frugtbarhed og graviditetstab, samt at rygning kan nedsætte sædkvaliteten. Derudover synes moderens rygning under graviditeten at kunne reducere antallet af æg eller sædceller hos fosteret og derved nedsætte fosterets kommende frugtbarhed. Kvinder og par, der ryger og forsøger at opnå graviditet, anbefales rygestop for at øge deres sandsynlighed for at få et barn og for ikke at skade frugtbarheden i næste generation.

Cannabis

Sammenhængen mellem cannabisbrug og nedsat frugtbarhed er ikke veldokumenteret, men en del

studier peger på, at regelmæssig brug af cannabis kan medføre uregelmæssig menstruationscyklus hos kvinden og forringe sædkvaliteten hos manden, hvilket kan føre til nedsat frugtbarhed. Cannabisbrug frarådes derfor til kvinder/par, der forsøger at få barn.

Fysisk aktivitet

Fysisk aktivitet forebygger en lang række sygdomme, og Sundhedsstyrelsen anbefaler derfor mindst en halv times fysisk aktivitet dagligt ved moderat intensitet. Disse anbefalinger gælder også for normalvægtige kvinder, som har regelmæssige menstruationer og forsøger at blive gravide. Det er veldokumenteret, at overvægtige kvinder med graviditetsønske vil have gavn af moderat til hård fysisk aktivitet. Kvinder med menstruationsforstyrrelser og lavt BMI bør derimod skru ned for intensiteten af hård fysisk aktivitet. Evidensen er utilstrækkelig til at sige noget om, hvorvidt fysisk aktivitet i tidlig graviditet øger risikoen for graviditetstab. Derfor frarådes gravide kvinder ikke fysisk aktivitet, men i stedet anbefales fysisk aktivitet igennem graviditeten. Anbefalingen gælder for raske gravide med ukompliceret graviditet. Mænd anbefales at dyrke regelmæssig fysisk aktivitet (en halv time dagligt), for at forbedre deres sædkvalitet og dermed deres frugtbarhed.

Vægt

Det er veldokumenteret, at overvægt nedsætter frugtbarheden og øger risikoen for graviditets- og fødselskomplikationer. Kvinder, der planlægger graviditet, bør derfor tilstræbe at være normalvægtige, da det øger sandsynligheden for graviditet. Ligeledes anbefales overvægtige mænd vægttab for at forbedre deres sædkvalitet og dermed deres frugtbarhed.

Alkohol

Det er veldokumenteret, at et alkoholindtag > 6 genstande om ugen øger risikoen for gravidi-

tetstab, men det er ikke entydigt, om indtagelse af 1-6 genstande om ugen øger denne risiko. Det er ligeledes veldokumenteret at et højt alkoholindtag (> 14 genstande/uge) øger risikoen for længere tid til graviditet. Det er ikke entydigt, om mindre indtag af alkohol ligeledes øger tid til graviditet. Derudover peger enkelte undersøgelser på, at et højt regelmæssigt alkoholforbrug kan påvirke sædkvaliteten negativt. Det anbefales, at kvinder følger Sundhedsstyrelsens anbefalinger om så vidt muligt at undgå alkohol, når de forsøger at blive gravide, og ikke indtager alkohol under graviditeten. Mænd tilrådes at følge Sundhedsstyrelsens anbefaling om at indtage maksimalt 14 genstande om ugen.

Anabole steroider

Misbrug af anabole steroider er velkendt blandt eliteidrætsudøvere, men også hyppigt blandt helt almindelige motionister. Anabole steroider påvirker sædkvaliteten og testosteronniveauet negativt. Al brug af anabole steroider frarådes, mens graviditet planlægges og under graviditeten (og i det hele taget).

Koffein

Der er ikke fundet sammenhæng mellem et dagligt koffeinindtag på op til 300 mg/dag (svarende til tre kopper kaffe) og evnen til at opnå graviditet eller risikoen for graviditetstab. Det er usikkert, om et større indtag kan have betydning for sandsynligheden for at opnå graviditet og risikoen for graviditetstab. Kvinder med graviditetsønske og gravide frarådes derfor at indtage mere end 300 mg koffein dagligt. Der er ikke tilstrækkeligt med videnskabelige undersøgelser til at konkludere, om indtaget af koffein kan påvirke sædkvaliteten.

Kost

Der findes mange hypoteser om forskellige fødevarer og diæters betydning for frugtbarheden, men der er på nuværende tidspunkt ikke videnskabelig

evidens for en gavnlig effekt af hverken specielle diæter, fødevarer eller kosttilskud i forhold til at forbedre sandsynligheden for graviditet og fødsel af et levende barn eller forbedring af sædkvaliteten. Der er ikke tilstrækkelig ny videnskabelig evidens til at ændre de eksisterende officielle anbefalinger fra Fødevarestyrelsen til kvinder, der ønsker at blive gravide. Der er god evidens for at anbefale tilskud med D-vitamin til kvinder med lav D-vitamin status ($< 50 \text{ nmol/l}$). For overvægtige kvinder med polycystisk ovarie-syndrom (PCOS) kan vægttab anbefales for at opnå regelmæssig ægløsning og hermed større sandsynlighed for at opnå graviditet. Kostens betydning for sædkvalitet er stadig uafklaret, men evidensen peger på en sammenhæng mellem en sund kost og god sædkvalitet. Der er på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkeligt med velgennemførte undersøgelser til at vurdere D-vitamins rolle i forhold til sædkvalitet. Mænd, der ønsker børn, anbefales derfor at spise en sund og varieret kost.

Psykisk velbefindende

Et pars psykiske velbefindende er truet, når de ikke kan indfri deres ønske om at få et barn, og det er en alment udbredt forestilling, at stress nedsætter frugtbarheden. Det er veldokumenteret, at stress kan påvirke sædkvaliteten hos mænd. Det ser desuden ud til, at der er en sammenhæng mellem forhøjet stressniveau og øget tid til graviditet og øget risiko for infertilitet blandt kvinder/par, der forsøger at få børn uden hjælp fra fertilitetsbehandling. Samme sammenhæng kan ikke genfindes blandt kvinder/par i fertilitetsbehandling. Der er ikke dokumentation for, at tiltag, der reducerer stress blandt kvinder i fertilitetsbehandling, øger sandsynligheden for at få et barn. Stress og depression er betydelig hyppigere blandt kvinder med gentagne graviditetstab, men det er ikke undersøgt for denne gruppe, om stress reducerer sandsynligheden for at opnå en fødsel af et levende barn. På nuværende tidspunkt må barnløse kvinder/par informeres om den usikre evidens, der

er på området og støttes i tiltag, der kan øge deres psykiske velbefindende for bedre at kunne håndtere den usikkerhed og de følelsesmæssige belastninger, der er forbundet med nedsat frugtbarhed.

Miljømæssige faktorer

Miljøkemikalier

Det er velkendt, at nogle kemikalier kan påvirke frugtbarheden, men brugen af disse er som regel velreguleret i Danmark. Fokus i Danmark har derfor været på hormonforstyrrende stoffer, der ikke er særligt giftige i ordets traditionelle forstand, men kan påvirke hormonsystemet. Mennesker kommer i kontakt med mange potentielt hormonforstyrrende stoffer i hverdagen, eksempelvis via madvarer, beklædning, kosmetik, elektronik, emballage, husstøv og indåndingsluft. De fleste hormonforstyrrende stoffer kan måles i blodet eller urinen hos næsten alle både børn og voksne og World Health Organisation og United Nations Environment Programme (WHO/UNEP) har udtrykt bekymring for hormonforstyrrende stoffers effekter på menneskers helbred, herunder frugtbarheden. Der er stærk evidens for, at udsættelse for phthalater i fosterlivet kan have skadelige effekter på de mandlige reproduktionsorganer. Data for betydningen af bisphenol A for fertiliteten er tvetydige, og der mangler viden om sammenhængen mellem fertilitet og udsættelse for henholdsvis UV-filtre og de perfluorerede stoffer.

Vi udsættes for en blanding af hormonforstyrrende stoffer, og det er ikke blot et problem i udforskningen af stofferne, det skaber også problemer for myndighederne, som skal regulere brugen af kemikalierne. Da fostre og børn er specielt følsomme overfor hormonforstyrrende stoffer, har Miljøstyrelsen og Fødevarestyrelsen lavet vejledninger til gravide og småbørnsfamilier om, hvorledes udsættelse for disse stoffer undgås eller begrænses. Det er dog vanskeligt at undgå udsættelse for mange af disse stoffer, da de findes i mange

forskellige produkter, som anvendes i dagligdagen og ikke fremgår af varedeklarationen. Det er derfor vigtigt, at deres brug reguleres, men det kræver, at der forskes mere i betydningen af udsættelse for hormonforstyrrende stoffer for frugtbarheden hos både nuværende og fremtidige generationer.

Forebyggelsesindsatser

Formålet med at forebygge nedsat frugtbarhed er på sigt at mindske forekomsten i befolkningen og dermed også mindske andelen af personer, der får brug for fertilitetsbehandling. Der er en lang række meget forskellige risikofaktorer for nedsat frugtbarhed. Det er derfor nødvendigt at udvikle en bredt favnende forebyggelsesindsats med samtidige og forskelligartede indsatser for at gøre det muligt at opnå reelle effekter af en forebyggende indsats. Der er et stort behov for at igangsætte og videreudvikle forebyggende indsatser overfor nedsat frugtbarhed; indsatser, der både er målrettet enkeltindivider og er tiltag på det samfundsmæssige og politiske plan.

Befolkningens viden om frugtbarhed, risikofaktorer for nedsat frugtbarhed og viden om behandlingsresultater efter fertilitetsbehandling er velundersøgt. Sammenfattende viser undersøgelserne, at en stor andel af befolkningen har en mangelfuld viden. Betydningen af de forskellige risikofaktorer ift. nedsat frugtbarhed undervurderes, mens resultaterne af fertilitetsbehandling overvurderes. En større andel af mænd end kvinder har en mangelfuld viden. Endvidere er det påvist, at hvis man overvurderer sandsynligheden for, at en 30-årig kvinde opnår graviditet, er man mere tilbøjelig til at ønske sig sit første barn ved en højere alder. Der er således et stort behov for indsatser, der øger unge og voksnes viden om risikofaktorer for nedsat frugtbarhed og viden om, hvordan man kan passe på sin frugtbarhed. En sådan viden er en nødvendig forudsætning for at blive i stand til at tage velinformerede

beslutninger om familiedannelse. At øge befolkningens viden er kun et første nødvendigt skridt, men viden i sig selv er ikke tilstrækkeligt til at medføre forandringer og handling. Viden inden for dette område skal være anvendelig for målgrupperne og skal gøres formålstjenlig for målgrupperne, hvad angår handling og forandring.

Der eksisterer allerede en række forskellige forebyggende indsatser i forhold til seksuelt overførte sygdomme, sund kost, fysisk aktivitet, rygning, alkohol og brug af cannabis. For de indsatser, der er målrettet unge og yngre voksne, anbefales det yderligere at inkludere information om, hvilken betydning disse risikofaktorer har i forhold til deres frugtbarhed. I tråd med at der er behov for at øge befolkningens viden om frugtbarhed og risikofaktorer for nedsat frugtbarhed, er der et tilsvarende behov for at øge denne viden blandt fagpersoner inden for sundhedsvæsenet herunder forebyggelseskonsulenter i kommunerne. Der er også behov for at øge denne viden blandt beslutningstagere i de politiske systemer. Der er brug for holdningsmæssige ændringer både på det individuelle og det samfundsmæssige plan for at opnå, at dem, der ønsker det, får deres børn tidligere og dermed undgår de frugtbarhedsproblemer, der er relateret til alder. Endvidere er der på samfundsniveau behov for strukturelle indsatser, der understøtter en mulig tidligere familiedannelse. For eksempel indsatser med mere fleksible muligheder for studie-, arbejds- og familieliv, flere billige boliger, som også yngre børnefamilier kan betale, og billigere daginstitutionspladser til studerende. På det samfundsmæssige niveau er der brug for restriktioner i forhold til brugen af reproduktionsskadelige stoffer i miljøet. Samlet er der brug for yderligere forskning i risikofaktorer for nedsat frugtbarhed og forskning omfattende udvikling, implementering og evaluering af en række forskellige forebyggelsesindsatser for at reducere forekomsten af nedsat frugtbarhed.

RÅD OM FOREBYGGELSE AF NEDSAT FRUGTBARHED

Nedsat frugtbarhed er et hyppigt, ofte undervurderet og komplekst problem, der både skyldes reproduktive sygdomme og en række individuelle og samfundsmæssige risikofaktorer. Rådene om forebyggelse af nedsat frugtbarhed er baseret på den nuværende videnskabelige viden. Det skal understreges, at nogle af disse råd er mere velundersøgte end andre, og at selvom det drejer sig om råd til individet, ligger forebyggelsesansvaret både hos den enkelte, sundhedsprofessionelle og politikere.

Råd på individniveau

Disse råd kan bidrage til at beskytte og bevare den enkeltes frugtbarhed, men kan ikke nødvendigvis forhindre nedsat frugtbarhed. Rådene er rettet mod både kvinder og mænd, såfremt ikke andet er anført.

- › Fertiliteten falder med alderen, og det anbefales at få sit første barn, mens kvinden er i 20'erne
- › Undgå usikker sex – for at forebygge seksuelt overførte sygdomme
- › Bliv testet, hvis du er i risiko for at have fået en seksuelt overført sygdom, og bliv behandlet, hvis du er smittet
- › Hvis du ønsker at blive gravid, anbefales regelmæssigt samleje 2-3 gange ugentligt. Vær opmærksom på at have samleje ved ægløsningstidspunktet
- › Undgå aktiv og passiv rygning
- › Hold dig normalvægtig (BMI 19-25 kg/m²)
- › Undgå cannabis
- › Vær fysisk aktiv
- › Kvinder: Undgå så vidt muligt alkohol, når du forsøger at blive gravid, og undgå alkohol under graviditeten

- › Mænd: Undgå overforbrug af alkohol (maksimalt 14 genstande om ugen)
- › Undgå anabolske steroider
- › Kvinder: Indtag højst 300 mg koffein dagligt (svarende til tre kopper kaffe).

Råd ved reproduktive sygdomme

Mange af de reproduktive sygdomme kan ikke i sig selv forebygges, da årsagerne endnu ikke er fuldt kendte. Nedenfor følger en række råd, der kan forbedre tilstanden eller øge behandlingsprognosen for personer med nogle reproduktive sygdomme.

- › Overvægtige (BMI > 30 kg/m²) kvinder med polycystisk ovarie-syndrom (PCOS) og uden normal menstruationscyklus bør tabe sig – selv moderate vægttab øger sandsynligheden for at få et barn
- › Undervægtige kvinder med uregelmæssige/manglende menstruationer bør tage på i vægt for at opnå ægløsning
- › Kvinder, som ikke har normal menstruationscyklus, og som dyrker hård fysisk aktivitet, bør nedsætte træningsintensitet og frekvens med henblik på at opnå ægløsning
- › Stress og dårligt psykisk velbefindende blandt kvinder/par i fertilitetsbehandling nedsætter ikke sandsynligheden for at få et barn – undgå derfor denne bekymring
- › Det bør sikres, at kvinder og mænd, som kan risikere nedsat frugtbarhed på grund af alvorlig sygdomme eller behandling af sygdomme, får tilbudt nedfrysning af æg/æggestokke/sæd således at de kan få børn på et senere tidspunkt.

Råd på samfundsniveau

Man bør:

- › igangsætte initiativer med fleksible muligheder ift. studie-, arbejds- og familieliv, der understøtter muligheder for familiedannelse
- › sikre at befolkningen (unge, voksne og ældre) har viden om frugtbarhed og risikofaktorer for nedsat frugtbarhed
- › indarbejde information og rådgivning om frugtbarhed og risikofaktorer for nedsat frugtbarhed i eksisterende og kommende forebyggende indsatser vedrørende sundheds- og seksuel adfærd
- › sikre at politiske beslutningstagere og sundhedsprofessionelle har tilstrækkelig viden om frugtbarhed og risikofaktorer for nedsat frugtbarhed
- › udvikle og evaluere metoder til individuel fertilitetsrådgivning
- › sikre en tilstrækkelig og lige adgang i det offentlige sundhedsvæsen til fertilitetsudredning og fertilitetsbehandling af høj kvalitet
- › tilskynde og prioritere forskning i forebyggelse af nedsat frugtbarhed og i risikofaktorer for nedsat frugtbarhed.

Denne rapport omhandler ikke risikofaktorer i arbejdsmiljøet, hvorfor der ikke er forebyggelsesråd inden for dette område.



1

INDLEDNING

REPRODUKTIV SUNDHED OG NEDSAT FRUGTBARHED

Begrebet reproduktiv sundhed blev defineret i Kairo i 1994 på en af De Forenede Nationers (FN's) befolknings- og udviklingskonferencer (se faktaboks) (1).

“Reproductive health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity, in all matters relating to the reproductive system and to its function and processes. Reproductive health therefore implies that people are able to have a satisfying and safe sex life and that they have the capability to reproduce and the freedom to decide if, when and how often to do so.”

Denne rapport handler om nedsat frugtbarhed. Det vil sige om de mennesker, der på grund af en reproduktiv sygdom eller andre årsager har forringet reproduktiv sundhed. Disse mennesker har dermed ikke friheden til selv at bestemme, hvornår og hvor mange børn de gerne vil have.

World Health Organization (WHO) har senere fulgt op på FN's definition af begrebet reproduktiv sundhed i forhold til reproduktive og seksuelle rettigheder (2). Der er beskrevet i alt fem centrale indsatsområder for at øge menneskers reproduktive og seksuelle rettigheder. Det ene af disse centrale indsatsområder er, at landene skal sørge for “Providing high-quality services for family planning, including infertility services” (2). Rettigheden til familieplanlægning omfatter ifølge WHO både rettigheden til at anvende/ikke anvende prævention for at forebygge uønskede graviditeter og

rettigheden til adgang til viden og sundhedsydelser for at forebygge ufrivillig barnløshed på grund af nedsat frugtbarhed.

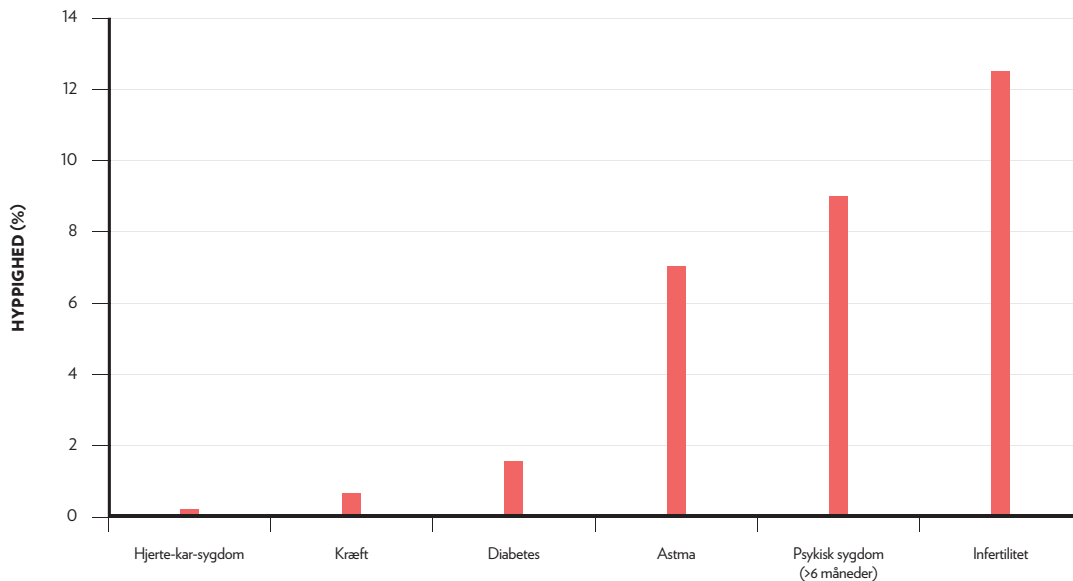
I maj 2016 afholdt WHO og Foreningen Sex og Samfund en fælles session om nedsat frugtbarhed på den 4. globale kongres Women Deliver i København: “Infertility: Unmet need for prevention and care – impact, issues and solution”. I det godkendte referat fra denne session blev der nedskrevet en række nøglepunkter i forhold til “Advocacy, Prevention, Service delivery and Harm Reduction” (3). Under punktet Advocacy nævnes: “Infertility advocacy must encourage a paradigm shift, away from viewing this as a private, individual issue, but as a widespread disability that affects both males and females of all sexual orientations. As such, it requires a broad public health response, on the same level as other health issues.” (3).

NEDSAT FRUGTBARHED – EN FOLKESYGDOM

Infertilitet kategoriseres af WHO som en reproduktiv sygdom (4). Blandt 25-45-årige kvinder/par, der har forsøgt at få børn, vil 10-15% være infertile. Det vil sige, at kvinden/parret ikke har opnået en graviditet efter mindst 12 måneders forsøg herpå. Hvis man sammenholder hyppigheden af infertilitet på et givent tidspunkt med hyppigheden af andre kroniske alvorlige sygdomme blandt 25-45-årige i den danske befolkning, har infertilitet den største hyppighed i forhold til de andre alvorlige kroniske folkesygdomme som astma, diabetes, psykiske sygdomme, kræft og hjerte-kar-sygdomme (se Figur 1).

→ FIGUR 1

Hyppigheden af forskellige kroniske sygdomme blandt 25-44-årige kvinder og mænd i Danmark (5, 6).



Nedsat frugtbarhed kan betegnes som en folkesygdom. Begrebet folkesygdomme omfatter sygdomme, der:

- 1) har en stor udbredelse i befolkningen
- 2) har store menneskelige og samfundsmæssige omkostninger
- 3) hvor forebyggelse ofte er velbegrundet (7).

Nedsat frugtbarhed opfylder alle kriterierne for at være en folkesygdom.

I 2010 blev Robert G. Edwards tildelt Nobelprisen i medicin for udvikling af reagensglasmetoden til behandling af infertilitet. I indstillingen er beskrevet, at prisen gives til en metode, der har gjort det muligt at behandle infertilitet, en medicinsk tilstand, som berører over 10% af alle par globalt. Inden for mange folkesygdomme er der social ulig-

hed, således at de lavest uddannede har en større forekomst af sygdommene. Infertilitet derimod forekom med samme hyppighed på tværs af socialgrupper i en dansk, repræsentativ befolkningsundersøgelse, og der blev således i dette studie ikke påvist social ulighed ift. denne folkesygdom (8). En nyere omfattende befolkningsundersøgelse blandt godt 15.000 16-74-årige kvinder og mænd i England påviste derimod en højere forekomst af infertilitet blandt højtuddannede kvinder end blandt kvinder uden akademisk uddannelse (9). Blandt mænd påvistes der ingen sociale forskelle i forekomsten af infertilitet. Forskerne anfører, at det er sandsynligt, at den højere forekomst af infertilitet blandt højtuddannede kvinder i dette studie skyldes, at flere højtuddannede end lavtuddannede kvinder udskyder familiedannelsen til en alder, hvor deres frugtbarhed er faldet (se Kapitel 3.4 Alder). Det er også undersøgt, om der i Danmark

er sociale forskelle i søgningen af fertilitetsbehandling. Et studie blandt 2.250 fertilitetspatienter, der påbegyndte fertilitetsbehandling ved offentlige fertilitetsklinikker, viste, at fertilitetspatienternes fordeling på socialgrupper svarede til socialgruppefordelingen i befolkningen i de tilsvarende aldersgrupper (10). Der er således ikke social ulighed i søgningen af fertilitetsbehandling i det offentlige sundhedsvæsen. Det er yderligere undersøgt, om der er social ulighed i resultaterne af fertilitetsbehandling i det offentlige sundhedsvæsen, og her fandt forskerne heller ikke en social ulighed. Behandlingsresultaterne var ens på tværs af socialgrupper, når det blev taget hensyn til infertilitetsdiagnose, behandlingstype og kvindens alder (Lone Schmidt, personlig meddelelse).

FORMÅL, MÅLGRUPPE OG RAPPORTENS OPBYGNING

Rapportens overordnede formål er at fremlægge den videnskabelige evidens for forebyggelse af den hyppigst forekommende sygdom i reproduktiv alder, nemlig nedsat frugtbarhed.

Indledningsvist præciseres definitioner og omfang samt personlige, helbreds- og samfundsmæssige konsekvenser af nedsat frugtbarhed. Rapporten gennemgår de forskellige risikofaktorer for nedsat frugtbarhed herunder reproduktions sygdomme og sygdomme med reproduktive konsekvenser, seksuelt overført sygdomme, stigende alder, kost, rygning, alkohol og motion (KRAM-faktorerne) samt vægt, brug af cannabis og anabole steroider, psykisk velbefindende og hormonforstyrrende stoffer i miljøet og sammenfatter den videnskabelige evidens for forebyggelsesmuligheder for hver enkelt af disse områder. Som ved andre folkesygdomme er det afgørende, at der bevares en tilstrækkelig adgang til en behandlingsindsats af høj kvalitet kombineret med

forebyggende indsatser. Håbet er således, at denne rapport på sigt vil bidrage til en reduktion i forekomsten af nedsat frugtbarhed. I første omgang ved at øge viden om forebyggelsesmuligheder blandt rapportens brede målgruppe: sundheds- og andre professionelle, beslutningstagere og generelt i befolkningen og dermed på sigt bidrage til en reduktion i forekomsten af nedsat frugtbarhed.

Sidst i rapporten findes et engelsk summary af rapporten og en ordliste, som indeholder korte forklaringer på en række af de anvendte fagudtryk.

METODE

Denne rapport er baseret på en kritisk gennemgang af den videnskabelige litteratur om risikofaktorer for nedsat frugtbarhed og forebyggelsesmuligheder. I rapporten indgår videnskabelig litteratur, der er fundet gennem en målrettet søgestrategi baseret på forfatternes forudgående kendskab til emnet. Litteratursøgningen er afsluttet i juni 2016. Mængden af den tilgængelige litteratur er meget forskellig for de forskellige emner. I det omfang, det har været tilgængeligt, er der benyttet internationale systematiske forskningsoversigter, metaanalyser og større rapporter og anbefalinger fra anerkendte videnskabelige tidsskrifter, forskningsinstitutioner og myndigheder. Endvidere er nyere og særligt vigtige enkeltstudier medtaget. Den gennemgåede evidens er vurderet og graderet efter, hvor overbevisende forskningen samlet set vurderes at være på området. Der er i vurderingen taget hensyn til omfang, kvalitet og entydighed i forskningen på området. For at en sammenhæng mellem en risikofaktor og et mål for frugtbarhed vurderes at være veldokumenteret, skal det være meget usandsynligt, at yderligere forskning vil ændre vores tillid til den estimerede effekt.

Detaljer om den litteratursøgning og -udvælgelse, der ligger til grund for de enkelte kapitler, er tilgængelige ved henvendelse til Vidensråd for Forebyggelses sekretariat.

Hovedparten af den benyttede litteratur måler på sammenhænge mellem risikofaktorer og nedsat frugtbarhed. Det optimale studiedesign med randomiserede kontrollerede undersøgelser, hvor man for en gruppe kan fjerne en risikofaktor og for en tilsvarende gruppe ikke fjerner risikofaktoren, er desværre sjældent og i mange tilfælde ikke muligt at gennemføre af praktiske og etiske årsager. Dette er en universel begrænsning, som denne rapport også er underlagt.

AFGRÆNSNING

Denne rapport fokuserer på nedsat frugtbarhed i den vestlige verden og har ikke medtaget de forhold, der yderligere bidrager til nedsat frugtbarhed i ikke-vestlige lande som f.eks. illegale og usikre aborter, utilstrækkelig svangreomsorg og risikofyldte fødsler samt stor udbredelse af seksuelt overførte sygdomme. Rapporten behandler ikke arbejdsmiljømæssige årsager til nedsat frugtbarhed herunder risikofaktoren søvn. Ligeledes behandles ikke svære psykiske og somatiske sygdomme og/eller deres behandlings indflydelse på frugtbarhed.

LITTERATUR

1. United Nations (UN). International Conference on Population and Development Programme of action, Cairo, Egypt, 1994. United Nations, 1995.
2. World Health Organization (WHO). Reproductive health strategy to accelerate progress towards the attainment of international development goals and targets. Global strategy adopted by the 57th World Health Assembly. Geneva: World Health Organization, 2004.
3. Notes from WHO/Sex & Samfund's Joint Concurrent Session "Infertility: Unmet need for prevention and care – impact, issues and solutions". 4th Women Deliver Congress, May 2016, Copenhagen, Denmark.
4. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J et al on behalf of ICMART and WHO. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. Hum Reprod 2009;24:2683-7.
5. Schmidt L. Infertility and assisted reproduction in Denmark. Epidemiology and psychosocial consequences [disp]. København: Lægeforeningens forlag, 2006.
6. Sundhedsstyrelsen. Danskernes sundhed – Den nationale sundhedsprofil 2013. København: Sundhedsstyrelsen, 2014.
7. Krasnik A. Hvad er en folkesygdom? Ugeskr Læger 2004;166:1299.
8. Schmidt L, Münster K, Helm P. Infertility and the seeking of infertility treatment in a representative study population. Br J Obstet Gynaecol 1995;102:978-84.
9. Datta J, Palmer MJ, Tanton C, et al. Prevalence of infertility and help seeking among 15 000 women and men. Hum Reprod 2016;31:2108-18.
10. Schmidt L, Christensen U, Holstein BE. The social epidemiology of coping with infertility. Hum Reprod 2005;20:1044-52.



2

BAGGRUND

SAMMENFATNING

De fleste unge ønsker at blive forældre til to eller tre børn, og kun relativt få ønsker sig enten ingen børn, et barn eller flere end tre børn. Ifølge den aktuelle danske befolkningsstatistik har 12-13% af 50-årige kvinder ikke fået børn, og det samme gælder for 20-21% af 50-årige mænd. Det vides ikke ud fra disse registerdata, hvor stor en andel af disse der har forsøgt at få børn, og er forblevet ufrivilligt barnløse. Nedsat frugtbarhed er en folkesygdom. Det omfatter både en manglende evne til at blive gravid i løbet af mindst 12 måneders forsøg og/eller manglende evne til at gennemføre en graviditet frem til fødsel af levende barn. Det er veldokumenteret med repræsentative befolkningsundersøgelser gennemført med spørgeskemaer, at blandt dem, der har forsøgt at få børn, vil mellem hvert fjerde og hver sjette kvinde/par have oplevet nedsat frugtbarhed i en periode, en eller flere gange i løbet af deres liv. Hvert år er 7-9% af de børn, der fødes i Danmark, kommet til verden efter fertilitetsbehandling. 3-8% af de kvinder, der har forsøgt at få barn/børn, vil ende med at være ufrivilligt barnløse pga. egen og/eller partners nedsatte frugtbarhed. Nedsat frugtbarhed kan skyldes en række meget forskellige risikofaktorer: 1) medicinske årsager og tilstande, 2) adfærdsmæssige faktorer og 3) miljømæssige faktorer. I Danmark, som i den øvrige vestlige verden, har der igennem mange år været en udskydelse af familiedannelsen, og i 2015 er den gennemsnitlige alder for fødsel af første barn knap 30 år for kvinder og 1-2 år højere for mænd. De kvinder, der blev født 1955-56, og som har afsluttet deres reproduktive alder, har i gennemsnit fået færrest børn, ca. 1,9, mens det gennemsnitlige antal børn pr. kvinde er steget for de efterfølgende fødselsårgange. Gennem de seneste par år har der været en stigning i det relative fødselstal i Danmark.

INDLEDNING

Fertilitetsmønsteret i Danmark, især kvinders og mænds alder, når de begynder at få børn, og hvor mange børn de får, er ændret kraftigt siden 1960'erne. Der var et fald i fertilitetsraten i alle aldersgrupper fra slutningen af 1960'erne til begyndelsen af 1980'erne, hvorefter der kom en stigning blandt 25-29 årige kvinder og derover. I 2015 var kvinder gennemsnitligt 29,1 år, når de fik deres første barn, og mænd 31,3 år. I gennemsnit har fødselsårgangene af kvinder fra 1955-56 fået færrest børn, ca. 1,9, hvorefter der er sket en stigning (1). Disse beregninger er gennemført blandt kvinder, der har afsluttet deres reproduktive periode, og dermed kender man det reelle antal levendefødte børn. Denne stigning er sket samtidig med, at alderen for førstegangsfødende er stigende, og hænger sammen med, at et evt. andet barn fødes tæt efter det første barn.

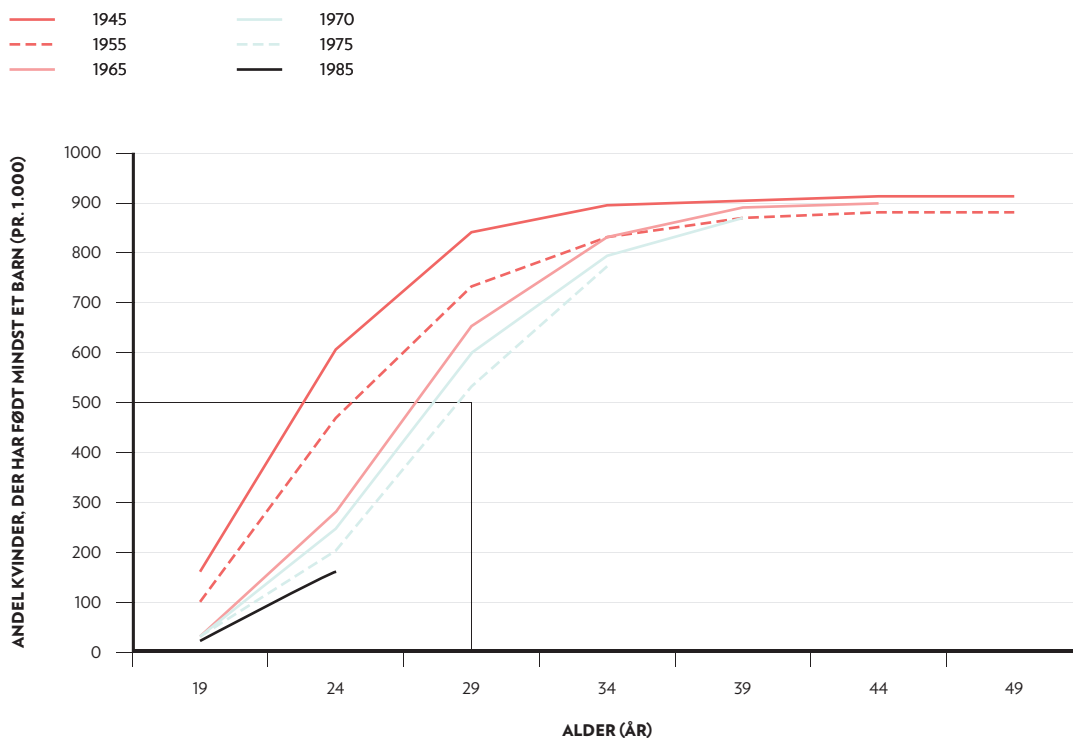
Et faldende børnetal påvirker aldersfordelingen i befolkningen, hvilket medfører en vækst i den fremtidige såkaldte demografiske forsørgerbrøk, som udtrykker, hvor stor en andel af befolkningen gruppen i den erhvervsaktive alder skal forsørge gennem produktion og skattebetalinger. På individniveau kan den nedsatte frugtbarhed og de færre børn betyde mindre familier.

De fleste unge voksne ønsker på et tidspunkt i livet at blive forældre. Tværseksundersøgelser blandt barnløse kvinder og mænd fra de nordiske lande viser, at 85-95% ønsker sig børn og færre end 5% ønsker ikke at få børn (2-6). Blandt dem, der ønsker sig børn, ønsker hovedparten to eller tre børn og ca. 10% eller færre ønsker sig enten et enkelt barn eller flere end tre børn (2, 3, 6).

For hovedparten lykkes det at få (mindst) et barn, således som det fremgår af Figur 2. Denne figur

→ FIGUR 2

Kumuleret andel kvinder, der har født mindst ét barn i udvalgte fødselsårsgange (1945, 1955, 1965, 1970, 1985) (7).



viser, hvor mange ud af 1.000 kvinder i forskellige fødselsårsgange, der har født mindst ét barn inden en given alder. Det er tæt på 90% af kvinder født 1945, 1955 og 1965, der har fået barn. Men den såkaldte timing af fødslerne, altså på hvilke tidspunkter de har fundet sted, varierer. Den sorte vandrette linje markerer, at det er halvdelen af kvinderne, der har født: Blandt kvinder født i 1945 var halvdelen blevet mor, før de var 24 år, mens det først var i 29-års alderen, at halvdelen af kvinderne, født i 1975, havde fået barn.

For fødselsårsgangene født 1945-1970 var der også næsten lige stor andel, der fik (mindst) et barn. De senere årsgange er ikke gennem hele deres reproduktive periode endnu, og tallene kan derfor ikke opgøres endeligt. Siden 2005, hvor kvinder

og mænd født i 1955 var 50 år, er der 12-13% af de 50-årige kvinder i Danmark, der aldrig har født, og 20-21% af 50-årige mænd, der ikke har fået noget barn. Nogle mænd bliver far efter de er fyldt 50 år. I 2014 var der ud af mænds samlede fertilitet på 1.641 pr. 1.000 mænd 15,7, der lå hos mænd over 50 år (1). I denne form for statistik, der er baseret på registeroplysninger, kan man ikke sige noget om årsagerne til barnløsheden. Disse grupper af barnløse omfatter således både de kvinder og mænd, der er ufrivilligt barnløse pga. nedsat frugtbarhed og dem, der enten ikke har ønsket sig børn, eller for hvem livet formede sig, så de ikke fik børn. Det er ofte denne type registeroplysninger, der indgår i demografiske opgørelser, som bruges til at følge det, der i demografisk sprogbrug kaldes 'fertiliteitsudviklingen' over tid.

FRUGTBARHED OG NEDSAT FRUGTBARHED

Definition af begreber

Frugtbarhed omfatter både evnen til at blive gravid og til at gennemføre en graviditet frem til fødsel af et levende barn. Nogle mennesker har nedsat frugtbarhed og har enten svært ved eller er slet ikke i stand til at få de børn, de forsøger at få. Nedsat frugtbarhed omfatter således både dem, der ikke har opnået graviditet efter mindst 12 måneders forsøg (de infertile), og dem, der ikke har problemer med at opnå en graviditet, men mister fosteret undervejs (se faktaboks nedenfor). Nedsat frugtbarhed kan enten skyldes faktorer hos både manden og kvinden i parret eller kun hos den ene part, og hos nogle mænd/kvinder/par er der ingen påvist medicinsk forklaring på den nedsatte frugtbarhed.

Frugtbarhed

Omfatter både evnen til at blive gravid og til at gennemføre en graviditet frem til fødsel af et levende barn.

Nedsat frugtbarhed

Omfatter både manglende evne til at opnå en graviditet efter mindst 12 måneders forsøg (dvs. infertilitet) og/eller evnen til at opnå en graviditet i løbet af færre end 12 måneders forsøg, men manglende evne til at gennemføre en graviditet frem til et levende født barn (f.eks. på grund af graviditetstab).

Infertilitet og fertilitet

Begreberne infertilitet og fertilitet anvendes forskelligt af forskellige faggrupper (se tabel 1) og dermed forskelligt i de videnskabelige undersøgelser. Læger og mange epidemiologer

anvender i overensstemmelse med World Health Organization (WHO) begrebet infertilitet om en reproduktiv sygdom, hvor kvinden/parret ikke har opnået en graviditet efter mindst 12 måneders forsøg med ubeskyttede, regelmæssige samlejer (8). Primær infertilitet betyder, at en kvinde aldrig har opnået en graviditet/en mand aldrig har gjort en kvinde gravid, og sekundær infertilitet betyder, at en kvinde tidligere har været gravid, eller at en mand tidligere har gjort en kvinde gravid. Modsvarende anvendes begrebet fertilitet om opnåelse af graviditet. Demografer anvender derimod begrebet infertilitet om manglende levendefødsel (barnløshed) uanset årsagen hertil. Modsvarende anvendes begrebet fertilitet om levendefødsel.

I denne rapport anvender vi udtrykkene fertilitet og fertilitetsudvikling i den demografiske betydning som omhandlende levendefødte og karakteristika ved de kvinder, der føder levendefødte børn (9). Vi anvender begrebet infertilitet i den kliniske, medicinske betydning som en reproduktiv sygdom med manglende opnåelse af graviditet i løbet af mindst 12 måneders forsøg herpå (8).

Hyppigheden af infertilitet i befolkningen er oftest undersøgt i tværsnitsundersøgelser, og forekomsten af infertilitet er beregnet på flere forskellige måder, hvilket gør det svært at sammenligne resultaterne. Det varierer i undersøgelserne, både hvem der indgår i tælleren i beregningen (f.eks. hvor lang tid man skal have forsøgt at opnå graviditet), og hvem der indgår i nævneren (f.eks. alle undersøgelsesdeltagere, alle gifte eller kun dem, der har forsøgt at få barn). Dette betyder, at der ofte rapporteres meget forskellige procenttal for forekomsten af infertilitet (10, 11).

I det følgende rapporteres der derfor udelukkende procenttal fra sammenlignelige befolkningsundersøgelser. Det er de studier, hvor forekomsten

→ **TABEL 1**

Oversigt over forskellige definitioner af begreberne fertilitet og infertilitet

BEGREB	EPIDEMIOLOGISK I RELATION TIL GRAVIDITETER	DEMOGRAFISK I RELATION TIL FØDSLER
FERTILITET	› Opnåelse af graviditet	› Opnåelse af levendefødt barn
INFERTILITET	› Manglende opnåelse af graviditet efter mindst 12 måneders forsøg herpå	› Manglende opnåelse af levendefødt barn
PRIMÆR INFERTILITET	› Kvinder, der aldrig har været gravide, og mænd, der aldrig har gjort en kvinde gravid, og som ikke har opnået graviditet/gjort en kvinde gravid efter at have forsøgt igennem mindst 12 måneder	› Kvinder, mænd eller par, der aldrig har opnået et levendefødt barn
SEKUNDÆR INFERTILITET	› Kvinder, der tidligere har været gravide mindst en gang og efterfølgende ikke har opnået graviditet efter at have forsøgt igennem mindst 12 måneder. › Mænd, der tidligere har gjort en kvinde gravid, og efterfølgende igennem mindst 12 måneder har forsøgt at gøre en kvinde gravid, uden at det er lykkedes	› Kvinder i den fertile alder, der tidligere har haft mindst en levendefødsel og derefter ikke opnår at få yderligere levendefødt barn inden for en given tidsperiode

af infertilitet er beregnet blandt personer, der har forsøgt at få barn, og hvor varigheden af infertilitet svarer til WHO's definition (forsøgt at opnå graviditet igennem mindst 12 måneder). I sådanne undersøgelser spørges deltagerne ofte om: "Har du nogensinde forsøgt at blive gravid/gøre en kvinde gravid igennem 12 måneder eller mere uden at det lykkes?". Ud fra dette beregner forskerne livstidsprævalensen af infertilitet, som er et samlet mål for den andel, der på et givet tidspunkt er infertile, og den andel, der nogensinde igennem deres liv har været infertile. Større repræsentative

befolkningsundersøgelser fra de vestlige lande siden 1970'erne har vist, at 16-26% er eller har været infertile i en eller flere perioder af deres liv (12, 13). Med andre ord vil mellem hver fjerde og hver sjette kvinde/par, der forsøger at opnå en graviditet, opleve infertilitet en eller flere gange igennem deres liv. Samtidig beregner forskerne også ofte den aktuelle hyppighed (dvs. punktprevalensen) af infertilitet blandt dem, der forsøger at få barn. Dette mål udtrykker, hvor stor en andel der på undersøgelsestidspunktet er infertile, men ikke hvor mange der tidligere har været infertile, og dette

estimat er således lavere end livstidsprævalensen af infertilitet. Typisk viser befolkningsundersøgelserne, at 10-15% på et givet tidspunkt er infertile (12).

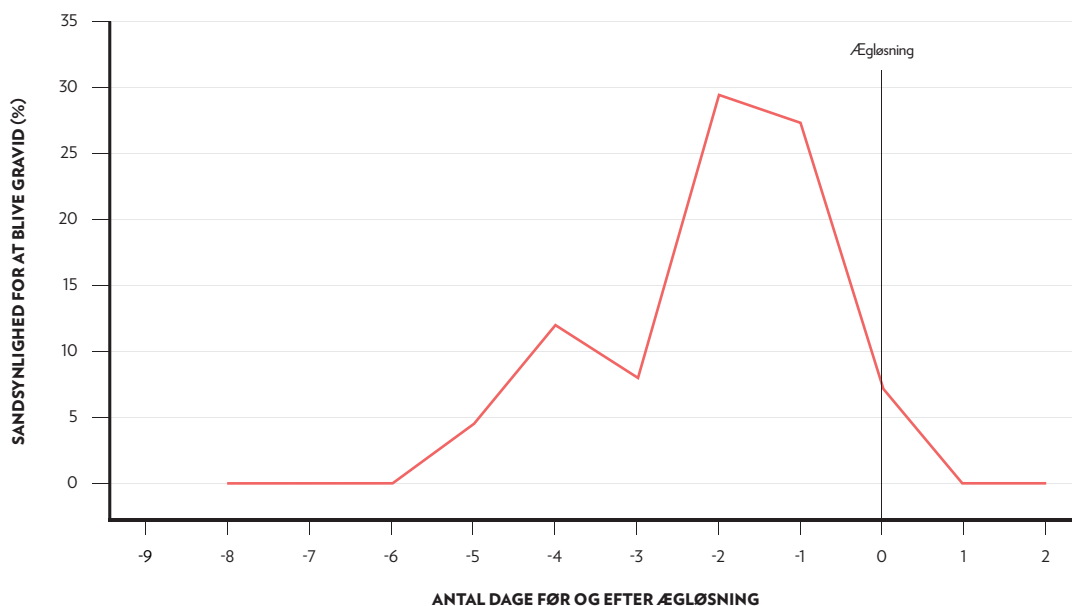
Ingen lande har en befolkningsbaseret overvågning af forekomsten af infertilitet (11), og vi ved således ikke, om hyppigheden af infertilitet ændrer sig. I to befolkningsundersøgelser har man to gange med års mellemrum undersøgt forekomsten af infertilitet i samme lokalområde og med samme metode til at måle infertilitet (14, 15). Det norske studie (15) blev gennemført med ti års mellemrum (midt 1990'erne og midt 2000'erne), og forskerne fandt, at forekomsten af infertilitet var steget signifikant. Modsat viste det lignende studie fra Skotland (14) gennemført med 20 års mellemrum (1988 og 2007) blandt 31-50-årige kvinder ikke nogen ændring i forekomsten af infertilitet over tid. Det er således uafklaret, om forekomsten af infertilitet er stigende eller ej.

Ægløsning og samlejefrekvens

Ægløsningstidspunktet afhænger af længden på kvindens menstruationscyklus. Længden på en menstruationscyklus kan variere fra kvinde til kvinde. I gennemsnit varer en menstruationscyklus 28 dage, dog er det ikke ualmindeligt, at en cyklus kan variere fra 21 til 35 dage. Ægløsningen sker som regel ca. 14 dage før starten på næste menstruationsblødning, hvilket er på dag 14 ved en cyklus på 28 dage eller dag 21 ved cyklus på 35 dage. Kvinden har størst sandsynlighed for graviditet ved samleje i dagene omkring ægløsningstidspunktet (16) (se Figur 3). Ved graviditetsønske anbefales det at have samleje 2-3 gange ugentligt og dagligt omkring ægløsningstidspunktet. Mandens sædkoncentration falder ved hyppige samlejer, da testiklernes produktion ikke kan følge med. Det sædproducerende væv i testiklerne kan i bedste fald producere op til 100-200 millioner sædceller pr. dag. Sædcellerne kan leve op til tre

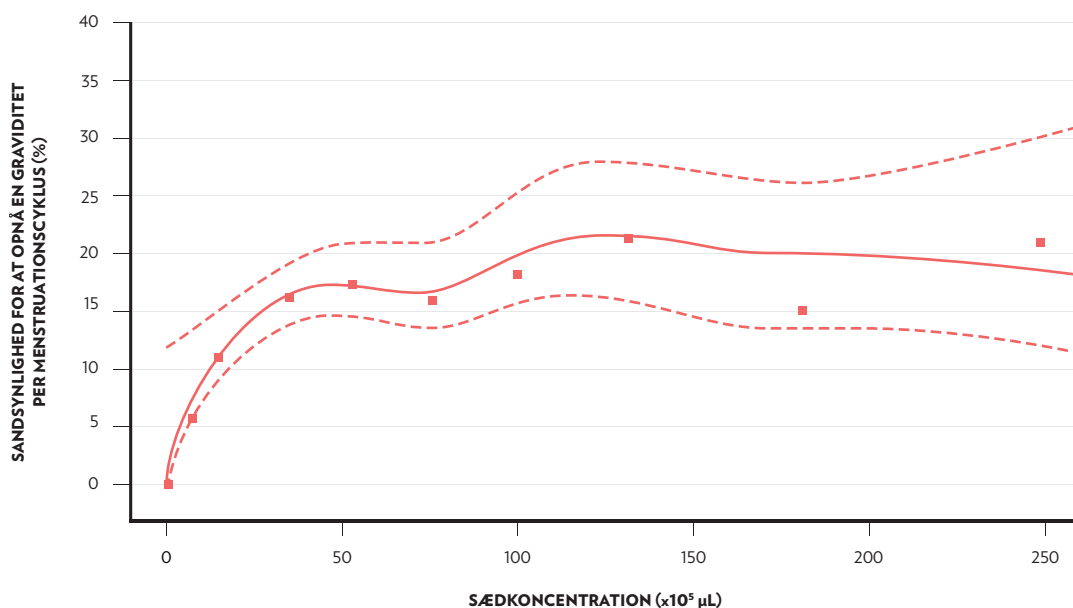
→ FIGUR 3

Den procentvis sandsynlighed for at blive gravid i forhold til antal dage før og efter ægløsning (17).



→ FIGUR 4

Procentvis sandsynlighed for at opnå en graviditet pr. menstruationscyklus (95 % konfidensinterval) i forhold til koncentrationen af sædceller (mio. sædceller/mikroliter) (18).



dage i kvindens æggeledere, hvorimod ægget skal befrugtes indenfor 12-24 timer (17).

Tid til graviditet

En anden måde at undersøge forekomsten af nedsat frugtbarhed på er at gennemføre fremadrettede forløbsundersøgelser blandt en kohorte af par, dvs. en veldefineret gruppe personer, som forsøger at opnå graviditet, og som følges fremover (prospektivt). I disse studier undersøger man således tid til graviditet; det vil sige antal menstruationscykli eller antal måneder fra kvinden begynder at forsøge at blive gravid, til en graviditet er opnået. Hvis tid til graviditet er mere end 12 måneder, drejer det sig om infertilitet. Tid til graviditet er afhængig af begge parter frugtbarhed. Denne kan være påvirket af, om de har medicinske tilstande, der kan være forbundet med nedsat frugtbarhed, og forekomsten af evt. andre risikofaktorer for nedsat frugtbarhed,

herunder alder (se Kapitel 3). Sammenfattende viser kohorteundersøgelser om tid til graviditet, at forekomsten af infertilitet ved en etårs opfølgingsperiode er 12-18% blandt kohorter af par, der forsøger at opnå graviditet (11). Tid til graviditet er ofte også undersøgt blandt kvinder, der har født. I disse undersøgelser undervurderer man forekomsten af infertilitet, fordi studiepopulationen ikke omfatter de kvinder/par, der har forsøgt at blive gravide, men ikke har opnået en levendefødsel.

Fekundabilitet

Sandsynligheden for at opnå en graviditet i en enkelt menstruationscyklus betegnes fekundabiliteten. Denne hænger sammen med en lang række faktorer hos kvinden og manden, herunder sædkvaliteten. Figur 4 viser sandsynligheden for graviditet pr. menstruationscyklus i forhold til sædcellekonzentrationen. Sandsynligheden for gra-

viditet steg fra 0% til 25% med stigende sædcelle koncentration. En koncentration større end 30-50 mio. sædceller/mikroliter var ikke forbundet med yderligere stigning i sandsynligheden for graviditet (18). Forskerne foreslog derfor, at en koncentration på under 40 mio. sædceller/mikroliter blev sat som grænse for nedsat frugtbarhed (18).

Ufrivillig barnløshed

Befolkningsundersøgelser baseret på spørgeskemaundersøgelser viser, at 3-8% af kvinder over 34 år pga. egen og/eller partners nedsatte frugtbarhed er ufrivilligt barnløse, og yderligere 4-11% har pga. nedsat frugtbarhed ikke opnået at få andet eller tredje ønskede barn (12, 13). Størstedelen af de ufrivilligt barnløse er infertile. Som nævnt er nogle med nedsat frugtbarhed ikke infertile, og de kan uden problemer opnå en graviditet, men graviditeten afsluttes med tab af fostret (f.eks. spontan abort). 1-3% af de par, der forsøger at få barn, vil opleve gentagne graviditetstab (19).

RISIKOFAKTORER FOR NEDSAT FRUGTBARHED

Nedsat frugtbarhed er forbundet med en lang række forskellige risikofaktorer, som gennemgås i kapitel 3. Risikofaktorerne kan opdeles i:

- 1) medicinske årsager og tilstande, f.eks. lukkede æggeledere og testikelkræft
- 2) adfærdsmæssige faktorer som stigende alder, seksuelt overførte infektioner, over- og undervægt, rygning
- 3) miljømæssige faktorer, f.eks. hormonforstyrrende stoffer i miljøet.

FERTILITETSBEHANDLING

Siden 2005 er årligt 7-9% af alle børn født i Danmark kommet til verden efter fertilitetsbehandling

(20). I en nylig stor, dansk registerundersøgelse, som omfattede 19.884 kvinder, der tidligere havde været i fertilitetsbehandling, blev det påvist, at fem år efter påbegyndelse af fertilitetsbehandlingen havde 71% af kvinderne født et barn. I studiet indgik alle fødsler, uanset om graviditeten var efter fertilitetsbehandling eller uden behandling. Der var store indbyrdes forskelle i kvindernes alder ved påbegyndelsen af fertilitetsbehandlingen. I alt havde 80% født et barn, hvis kvinden var yngre end 35 år ved behandlingens start, 61% hvis kvinden var 35-40 år, og 26% hvis kvinden var ældre end 40 år (21).

Danmark er et af de lande, som har den højeste andel af børn, som er undfanget ved fertilitetsbehandling. Det skyldes, at vi har en tilstrækkelig adgang til fertilitetsbehandling i det offentlige og det private sundhedsvæsen i forhold til befolkningens behov for behandling. Det skyldes formentlig ikke, at forekomsten af nedsat frugtbarhed er højere i Danmark end i andre vestlige lande (12, 13). Siden 2007 har det været tilladt også for læger at udbyde fertilitetsbehandling til enlige kvinder og til lesbiske par. En del af disse fertilitetspatienter er også infertile. I 2005 blev der registreret 26.500 fertilitetsbehandlinger, mens det i 2015 drejede sig om 37.000 behandlinger (20). En del af denne stigning skyldes en stigning i antallet af enlige kvinder og lesbiske par i behandling.

Fertilitetsbehandling omfatter to kategorier af behandlinger:

- 1) In vitro-behandlinger (assisted reproductive technology (ART)), som er behandlinger, hvor der udtages æg fra kvindens æggestokke og befrugtningen foregår i en petriskål i laboratoriet. In vitro-behandlinger omfatter bl.a. in vitro fertilisering (IVF); mikroiinsemination, intracytoplasmatisk sædcelleinjektion (ICSI) og ægdonation (oocyt-donation (OD)).

- 2) In vivo-behandlinger (ofte betegnet som non-ART-behandlinger) er f.eks. inseminationsbehandlinger, hvor der lægges oprenset sæd op i livmoderhulen, og befrugtningen foregår i æggelederen.

Lidt over halvdelen af de fertilitetsbehandlinger, der udføres i løbet af et år, er inseminationsbehandlinger.

Sandsynligheden for at få et levendefødt barn efter fertilitetsbehandling hænger som nævnt sammen med flere faktorer, men særligt kvindens alder har stor betydning (se Kapitel 3.4 Alder). Et demografisk studie med beregninger baseret på historiske fødselsmønstre i Frankrig har vist, at op til to IVF-behandlinger langt fra kan "erstatte" alle de børn, der ellers var blevet født, hvis kvinderne/parrene ikke havde haft nedsat frugtbarhed (22). I beregningerne i dette studie forudsatte forskerne, at kvinder/par fik to IVF-behandlinger efter hhv. fire års forsøg på at blive gravid blandt kvinder yngre end 34 år; efter tre års forsøg, hvis kvinderne var 35 år og efter to års forsøg, hvis kvinderne var 40 år. Beregningerne viste, at ved op til to IVF-behandlinger kunne IVF kun "erstatte" halvdelen af de fødsler, som parrene ville have fået inden IVF-behandlingen, hvis kvinderne/parrene havde udskudt familiedannelsen fra kvinderne var 30 år til de 35 år. Hvis familiedannelsen derimod var udskudt fra kvinderne var 35 år til 40 år, kunne IVF-behandlingerne "erstatte" færre end 30% af fødslerne (22). Med andre ord: IVF-behandling kan langt fra fuldt ud kompensere for de børn, der formentlig ville være blevet født, hvis familiedannelsen ikke var blevet udsat.

Som nævnt i Indledningen i Kapitel 1 forekom infertilitet med samme hyppighed på tværs af socialgrupper i en dansk, repræsentativ befolkningsundersøgelse, og der blev således i dette studie ikke

påvist social ulighed ift. denne folkesygdom (10). I en nyere og omfattende befolkningsundersøgelse med godt 15.000 16-74-årige kvinder og mænd i England påviste man derimod en højere forekomst af infertilitet blandt højtuddannede kvinder end blandt kvinden uden akademisk uddannelse (23). Blandt mænd påvistes ingen sociale forskelle i forekomsten af infertilitet. Forskerne anfører, at det er sandsynligt, at den højere forekomst af infertilitet blandt højtuddannede kvinder i dette studie skyldes, at flere højtuddannede end lavtuddannede kvinder udskyder familiedannelsen til en alder, hvor deres frugtbarhed er faldet (se Kapitel 3.4 Alder).

PSYKOSOCIALE OG SEKSUELLE KONSEKVENSER AF NEDSAT FRUGTBARHED

Nedsat frugtbarhed kan have en lang række videnskabeligt veldokumenterede alvorlige psykosociale konsekvenser for individet og parret (24-27). Langt hovedparten af undersøgelserne om de psykosociale konsekvenser er gennemført blandt infertile kvinder og mænd, der har søgt fertilitetsbehandling. Kernen i de psykosociale konsekvenser af infertilitet er et tab, hvor kvinden og manden mister deres forestillinger om livet; et tab, hvor man mister noget, man ikke har kendt til; i modsætning til tab i forbindelse med f.eks. skilsmisse eller dødsfald. Man mister forestillingen om at have en sund og rask krop, der kan få børn/gøre en kvinde gravid, når man ønsker det; man mister – i alt fald for en stund – muligheden for at blive forælder sammen med sin partner og muligheden for at skifte fra gruppen af barnløse voksne til gruppen af forældre og dermed samtidig gøre sine egne forældre til bedsteforældre, og man mister forestillingerne om, hvordan ens liv vil forme sig. Infertilitet medfører ofte en eksistentiel livskrise, hvor man kan blive i tvivl om selve meningen med livet. En systematisk forskningsoversigt har vist,

at infertile kvinder rapporterede om lavere livskvalitet end infertile mænd (28). Det er et generelt fund, at kvinder rapporterer om dårligere psykisk velbefindende end mænd. Et befolkningsstudie viste, at infertile kvinder og mænd havde hhv. et øget niveau af angstlidelser og lavere livskvalitet end personer, der ikke var infertile (29).

Infertilitet medfører ofte stærke følelsesmæssige reaktioner som sorg, vrede og fortvivelse (24, 30). Infertilitet kan medføre et forringet selvværd og forringet kønsidentitet, og mange infertile par vil opleve, at deres parforhold kan være truet. Selvom infertiliteten kan være psykisk belastende for parforholdet, oplever omkring en fjerdedel, at infertiliteten på samme tid også medfører, at parforholdet bliver styrket, og parterne kommer nærmere hinanden (12, 31).

Psykisk velbefindende

I de fleste undersøgelser af de psykologiske konsekvenser af infertilitet har man studeret depressive symptomer, angst og generelt psykisk velbefindende. Systematiske forskningsoversigter viser, at der almindeligvis ikke er forskel på det generelle niveau af depressive symptomer og angst hos fertilitetspatienter, der skal til at påbegynde behandlingen, og hos baggrundsbefolkningen (32). Ofte er der køns-mæssige forskelle blandt fertilitetspatienterne, således at kvinderne rapporterer om et højere niveau af depressive symptomer, angst og infertilitetsspecifik stress end mændene gør (32). Blandt kvinder er det vist, at stressniveauet stiger særligt i perioden med udtagning af æg, og når de venter på svar på graviditetstesten (25). Der er gennemført et mindre antal længerevarende fremadrettede kohortestudier blandt fertilitetspatienter (f.eks. 12, 33). Under fertilitetsbehandlingen sås blandt kvinderne, men ikke blandt mændene, et stigende niveau af angst og depressive symptomer, når graviditet ikke blev opnået (34). En nylig systematisk forskningsoversigt

blandt mænd i ikkesuccesfuld fertilitetsbehandling viste dog, at et år efter påbegyndelse af behandling rapporterede mændene om en stigning i niveauet af depressive symptomer og angst og stigende grad af kommunikative problemer med partneren (27). I en femårig opfølgingsundersøgelse af en kohorte af fertilitetspatienter undersøgte forskerne betydningen af stressbelastningen i forbindelse med infertilitet inden for tre domæner: i forhold til 1) personen selv, 2) partneren og 3) familie og venner (35). Undersøgelsen viste, at den infertilitetsspecifikke stressbelastning i relation til partneren steg henover årene, mens stressbelastningen ved infertilitet i forhold til personen selv faldt (35).

Det seksuelle samliv

Infertilitet har endvidere ofte også alvorlige negative følger for det seksuelle samliv, hvor fokus ofte ændres fra glæde og lyst til timede, planlagte samlejer, hvilket kan medføre reduceret lyst og mindre seksuel aktivitet (36-39).

Sociale relationer

Ud over de psykiske og seksuelle konsekvenser kan nedsat frugtbarhed også have konsekvenser i forhold til ens sociale relationer. Mange med nedsat frugtbarhed vil i perioder undgå at deltage i arrangementer i familien og vennekredsen som f.eks. barnedåb og børnefødselsdage for at beskytte sig følelsesmæssigt, og nogle vil opleve uønsket at blive udelukket fra begivenheder og arrangementer, fordi familien og venner forsøger at beskytte parret (24). Mange kvinder/par oplever også et forventningspres fra familie og venner om, at de snart skal have nogle børn.

FERTILITETSUDVIKLINGEN I DANMARK

Gennem de sidste par år har der været en stigende fertilitet (i demografisk forstand) i Danmark.

Dette har vist sig både i det absolutte antal af levendefødte, som steg med 997 børn i 2014 og igen med 1.335 i 2015 til 58.205 børn, og i de relative mål, hvor fertiliteten udtrykkes i forhold til, hvor mange kvinder der er i den såkaldt fødedygtige alder 15-49 år (40). Stigningen i 2014 var den første i fire år og trak stor opmærksomhed i medierne, selvom den var beskeden: Der var 1,8% stigning i fødselstallet, som var mere end 7% under gennemsnittet for de seneste ti år (1, 41). Selve antallet af fødte er meget påvirkeligt af antallet af kvinder i den fødedygtige alder i befolkningen, og der bør derfor anvendes relative mål, hvor dette antal af kvinder tages i betragtning, hvis man vil kunne sige noget om, hvorvidt der er en stigning eller fald i den observerede fertilitet.

Når man analyserer fertilitetsudviklingen, kan man anvende forskellige begreber (mål). Et af de hyppigt anvendte, i pressen og i debatter, er den samlede fertilitet, der anvendes til at beskrive fertilitetsniveauet. Også den samlede fertilitet steg i den nævnte periode: fra 1,67 i 2013 til 1,69 pr. kvinde i 2014 og 1,71 i 2015. Dette mål er en beregning af, hvor mange børn kvinder kan antages at føde i gennemsnit, hvis et antal forudsætninger er opfyldt. Det er det, der kaldes et tværsmåls mål, idet der tages udgangspunkt i de aldersspecifikke fertilitetsrater for hver aldersgruppe i ét enkelt givent kalenderår. Det beregnes således, hvor mange børn en kvinde i gennemsnit ville føde, hvis hun, fra hun er 15 år til hun fylder 50 år, hvert år føder som de aldersspecifikke fertilitetsrater var i det kalenderår, da hun fyldte 15 år, og hun ikke dør, før hun er fyldt 50 år (9). Der er tale om en vis forudsigtelighed, men ikke noget om, hvor mange børn kvinderne i realiteten vil få i gennemsnit.

Den samlede fertilitet i Danmark er relativt høj i international sammenhæng, men er, demografisk betragtet, ret lav (1,69), da den samlede fertilitet

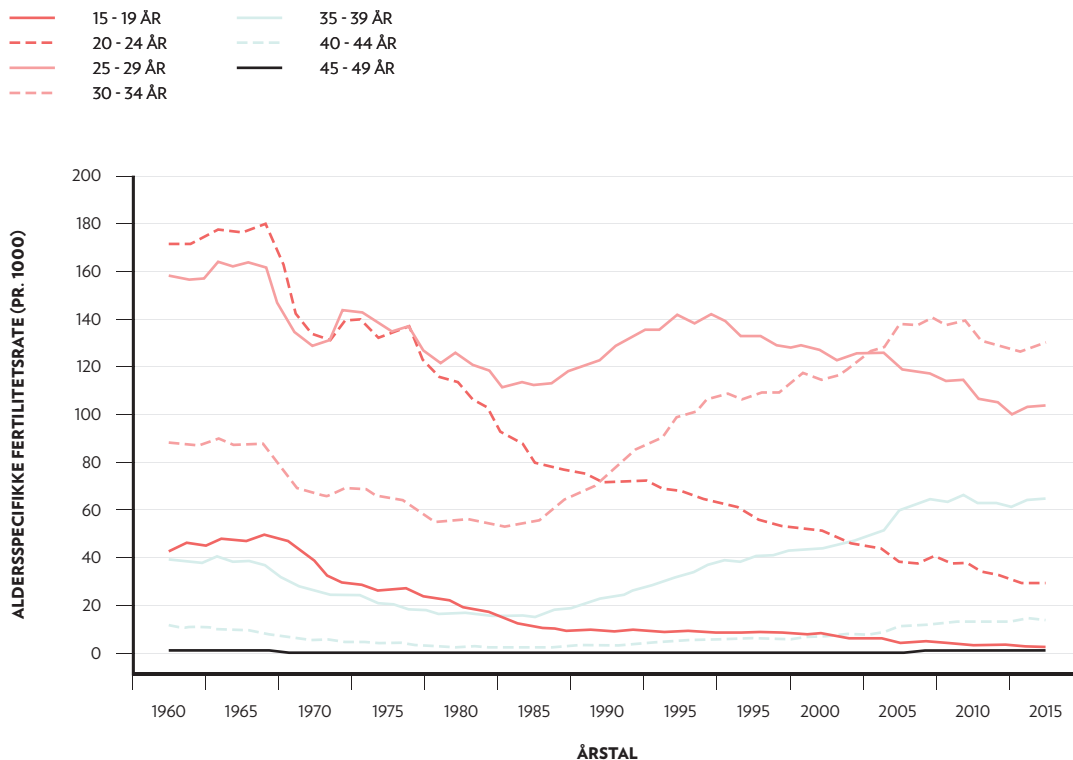
skal være 2,08, for at en befolkning som Danmarks i 2014 kan reproducere sig selv, hvilket betyder, at befolkningen ikke mindskes i antal (1). Det skal bemærkes, at der her ses bort fra evt. indvandring.

I Danmark som i andre vestlige lande begyndte en kraftig nedgang i den samlede fertilitet fra slutningen af 1960'erne (42, 43), og denne nedgang fortsatte til begyndelsen af 1980'erne. Det laveste niveau blev nået i 1983, hvor den samlede fertilitet var 1,38. Det kraftige fald var et resultat af, at fertilitetsraten faldt i alle (femårs)aldersgrupper i næsten hele perioden (se Figur 5). Faldet var kraftigst blandt de unge kvinder og teenagefødslerne blev relativt færre og færre, da de unge kvinder var begyndt at udsætte deres fødsler, mens kvinder i 30'erne og 40'erne havde født børn tidligere i livet og nu havde mulighed for at begrænse børneflokkens fortsatte vækst og derfor også havde lave fertilitetsrater. Der er mange årsager til dette: forlænget undervisningspligt, stigende andel kvinder under uddannelse, kvindernes øgede erhvervsdeltagelse og holdningsmæssige forandringer til familier og kønsroller. Lovgivningsmæssigt blev der ændrede forhold i retning af mere ligestilling, mulighed for at forene to-forsørgerfamilien med også at have børn, og der kom lettere adgang til effektive præventionsmidler, som øgede mulighederne for at planlægge reproduktionen i det senmoderne samfund, der var under udvikling (44-46).

Det giver et bedre billede af fertilitetsudviklingen at se på de aldersspecifikke fertilitetsrater, eller opgørelser over det antal børn, som kvinder, der tilhører bestemte fødselsårgange (eller fødselskohorter) har født i gennemsnit, når de bliver 50 år. Disse tal kan i Danmark følges i den offentliggjorte befolkningsstatistik i Danmark (1). Da disse mål er mere entydige end den samlede fertilitet, vil de blive anvendt i den følgende tekst.

→ FIGUR 5

Aldersspecifikke fertilitetsrater pr. 1.000 for femårs aldersgrupper af kvinder i Danmark, 1960-2015 (48).



Figur 5 viser også, at udviklingen vendte efter 1983, og blandt de kvinder, der var i slutningen af 20'erne eller ældre, øgedes fertilitetsraterne allerede fra 1982. Denne udvikling var delvist et resultat af de såkaldt udsatte fødsler, da de grupper af kvinder, der nu fødte, tilhørte de fødselsårgange, der som yngre havde stået for en væsentlig del af den kraftige nedgang i fertiliteten op til 1983 og relativt ikke havde fået lige så mange børn, som de tidligere fødselsårgange havde ved tilsvarende alder. De ventede i stedet med at få deres første barn, til de blev nogle år ældre: Fra at være ca. 24 år fra 1971-1977 steg kvinders gennemsnitlige alder ved første barns fødsel til 25 år i 1982, 26 år i 1988 og 27 år i 1993.

For kvinder under 25 år var og er der fortsat nedgang i fertiliteten. Det kan ses på Figur 5 ved at følge kurverne som viser fertilitetsratens udvikling for de 20-24 årige og de 15-19 årige kvinder gennem årene: kurverne falder støt, også når kurven for bl.a. de 25-29 årige kvinder, begynder at stige i begyndelsen af 1980'erne. Fertilitetsraten blandt de 25-29 årige begyndte dog igen at gå nedad i midt-1990'erne, og efter 2010 er dette også sket blandt kvinderne i begyndelsen af 30'erne. Bag dette lå en udvikling for både kvinder og mænd med en stadig stigende gennemsnitsalder, når de får deres første barn: I 2015 var førstegangsføden- de kvinder i gennemsnit 29,1 år, en stigning på lidt over to år siden 1993. I de ca. 25 år, hvor man har

kunnet følge alderen på førstegangsfædre, har de været et par år ældre end de førstegangsfødende kvinder, og i 2015 var gennemsnitsalderen for førstegangsfædre 31,3 år. Efter en ret konstant stigning fra omkring 1980, er det bemærkelsesværdigt, at denne alder for begge køn stort set har været uforandret siden 2009 (1, 47).

Fertilitetsmønsteret for kvinder fra forskellige fødselskohorter er forskelligt. Det er som nævnt tidspunkterne, herunder afstanden mellem børnenes fødsler, men også hvor mange børn, de får, der varierer. I kohorterne født omkring 1950 var deres samlede kohortefertilitet tæt på reproduktionsniveauet med 2,08 børn i gennemsnit pr. kvinde, og ændringerne i fertilitetsmønsteret gav også et stærkt fald i de efterfølgende kohorters samlede børnetal. Selvom de yngre kohorter er begyndt at få deres første barn i stadig højere alder, har kvinder, som er født i 1970'erne, fået flere børn, når de er i slutningen af 30'erne, end de kohorter, der er født i 1960, havde i samme alder (9). Der ses altså, at gennemsnitligt er det, selv ved et mønster med sene førstefødsler, muligt at opnå en samlet såkaldt generationsfertilitet, der er højere end blandt årgange, der fik første barn tidligere. Det er i overensstemmelse hermed påvist, at hvis kvinder, der får deres første barn sent, får endnu et barn, har de ofte kort afstand mellem børnene (49).

Dette fertilitetsmønster er karakteristisk for den såkaldte anden demografiske transition (50, 51), som i Danmark tidsmæssigt tog sin begyndelse i slutningen af 1960'erne. De væsentlige træk er, at gennemsnitsalderen for kvinders første fødsel nu er ca. 30 år, og mænd er nogle år ældre, når de bliver fædre første gang, der er større forskelle i kvindernes alder ved første fødsel end i deres livstidsfertilitet (dvs. det gennemsnitlige antal børn, kvinder får i hele deres fertile aldersperiode 15-49 år), og der er især tale om en udsættelse af første fødsel. Det

er ikke usædvanligt, at begge køn har forskellige partnere, inden de beslutter sig for at få børn. Der er derfor perioder mellem parforhold, hvor kvinder og mænd er alene og ikke ønsker børn, hvilket også kan bevirke en højere alder ved første barns fødsel. Desuden skal det bemærkes, at når familiedannelsen med barn udskydes, så vil der i de yngre aldersgrupper være en større andel, der (endnu) ikke har fået barn, hvilket ses i de årlige statistikker.

Fertiliteten i Danmark har som nævnt været under det såkaldte reproduktionsniveau i den anden demografiske transition, men internationalt ligger den relativt højt, hvilket påkalder interesse, da der også er en høj erhvervsbeskæftigelse blandt kvinder i Danmark, også i den fødedygtige alder. Ofte peges på de velfærdsstatslige politikker, der muliggør kombination af to-forsørgerfamilier (hvor begge partner/forældre arbejder) med familieliv med børn, ligesom mulighederne for at planlægge efter ønskede tidspunkter for fødsler og at kunne undgå børnefødsler på ikke ønskede tidspunkter ved at bruge prævention har en betydning.

SAMFUNDSMÆSSIGE KONSEKVENSER AF NEDSAT FRUGTBARHED OG UFRIVILLIG BARNLØSHED

I dette afsnit omtales nogle demografiske og samfundsmæssige konsekvenser af den nedsatte frugtbarhed og ufrivillige barnløshed.

Når samfundet er i en periode med faldende fertilitet, som det er beskrevet for 1970'erne, vil det kræve specifikke undersøgelser at vurdere, om der er tale om en udsættelse af fødslerne, et udbredt ønske om slet ikke at få børn, eller måske en ufrivillig nedsættelse af frugtbarheden (som f.eks. World Fertility Survey i 1970'erne, se 44). I den overordnede statistik kan man efterfølgende se, om der var tale om en udsættelse af fødslerne,

og en senere 'indhentning' af fertiliteten ved at vurdere livstidsfertiliteten blandt kvinderne (og mændene, om hvem der dog kun sjældent findes statistik på dette område).

Det, at første barn ofte planlægges og først fødes, når kvinden er omkring 30-års alderen, kan hænge sammen med, at de fleste kvinder og mænd i dagens samfund planlægger deres liv, dvs. både uddannelse, arbejde og familieliv. Det er som nævnt heller ikke ualmindeligt at have et eller flere kæreste-, måske samboforhold, før man beslutter sig for, at den partner, man har, er den, man gerne vil have som medforælder til sine børn – og partneren også er enig. Disse overvejelser, og det at vente på den rigtige partner tager tid og er medvirkende til at udsætte fødslen af det første barn (50). Når parrene først senere begynder at forsøge at få børn, kan det betyde, at der bliver mindre familier, idet der måske fødes færre børn.

Overordnet demografisk har fertiliteten først og fremmest betydning for befolkningens udvikling. Når der ses bort fra evt. indvandring, er det den naturlige befolkningstilvækst (forskellen mellem levendefødte og døde), der er afgørende for, om befolkningen vokser. Udsving i fødselsårgangenes størrelse har betydning for befolkningens aldersmæssige sammensætning. Det er denne alderssammensætning, der påvirker den demografiske forsørgerbrøk, dvs. forholdet mellem størrelsen af den aldersgruppe, der kan være erhvervsaktiv, producere, tjene penge og betale skat, og størrelsen af de aldersgrupper, der er uden for arbejdsmarkedet, dvs. børn, unge og gamle. Den demografiske forsørgerbrøk beregnes, f.eks. vedr. de ældre, ved at udtrykke antallet af ældre, ofte 65+ årige, i forhold til antallet i erhvervsdygtig alder, ofte 15-64 år (52). I disse beregninger tælles udelukkende personer og ikke noget om, hvorvidt de reelt er erhvervsaktive. De ældre i dag udgøres

af store fødselsårgange fra årene under og lige efter 2. verdenskrig, mens det er nogle betydeligt mindre årgange fra midt-1980'erne og frem, der kommer ind på arbejdsmarkedet. En stadig nedgang i fødselsårgangenes størrelser vil påvirke den fremtidige forsørgerbrøk.

OPSAMLING

De fleste unge ønsker at blive forældre til to eller tre børn. Blandt 50-årige kvinder har 12-13% ikke fået børn og det samme gælder for knap 20-21% af de 50-årige mænd. Det vides ikke ud fra disse nationale registerdata, hvor stor en andel af disse, der er ufrivilligt barnløse. Nedsat frugtbarhed er en folkesygdom. Nedsat frugtbarhed omfatter en manglende evne til at blive gravid efter mindst 12 måneders forsøg og/eller manglende evne til at gennemføre en graviditet frem til fødsel af levende barn. I Danmark har der igennem mange år været en udskyldelse af familiedannelsen, og i 2015 er den gennemsnitlige alder for fødsel af første barn knap 30 år for kvinder og 1-2 år ældre for mænd.

Blandt de kvinder/par, der ha forsøgt at få barn, vil mellem hver fjerde og hver sjette kvinde/par have oplevet nedsat frugtbarhed. Mange oplever langvarige alvorlige psykosociale konsekvenser af nedsat frugtbarhed med forringet psykisk velbefindende og negativ påvirkning af det seksuelle samliv. Hvert år er 7-9% af alle børn født i Danmark kommet til verden efter fertilitetsbehandling.

Nedsat frugtbarhed kan skyldes en række meget forskellige risikofaktorer:

- 1) medicinske årsager og tilstande
- 2) adfærdsmæssige faktorer
- 3) miljømæssige faktorer

LITTERATUR

1. Befolkningens udvikling 2014. København: Danmarks Statistik, 2015.
2. Lampic C, Svanberg AS, Karlström P et al. Fertility awareness, intentions concerning childbearing, and attitudes towards parenthood among female and male academic. *Hum Reprod* 2006;21:558-64.
3. Svanberg AS, Lampic C, Karlström PO et al. Attitudes toward parenthood and awareness of fertility among postgraduate students in Sweden. *Gender Med* 2006;3:187-95.
4. Statistiska Centralbyrån. Barn eller inte? Resultat från en enkätundersökning om kvinnors och mäns inställning till barnafödande. Demografiska rapporter 2009:2. Stockholm: Statistiska Centralbyrån, 2009.
5. Virtala A, Vilska S, Huttunen T et al. Childbearing, the desire to have children, and awareness about the impact of age on female fertility among Finnish students. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011;16:108-15.
6. Mortensen LL, Hegaard HK, Andersen AN et al. Attitudes towards motherhood and fertility awareness among 20-40-year-old female health care professionals. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2012;17:468-81.
7. Befolkningens Udvikling 2013. København: Danmarks Statistik, 2014.
8. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J et al on behalf of ICMART and WHO. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. *Hum Reprod* 2009;24:2683-7.
9. Knudsen LB. Introduktion til demografisk metode. 3. reviderede udgave. Syddansk Universitetsforlags Metodeserie for Social- og Sundhedsvidenskaberne. Bind 1. Odense: Syddansk Universitetsforlag, 2016.
10. Schmidt L, Münster K. Infertility, involuntary infecundity, and the seeking of medical advice in industrialized countries 1970-1992: a review of concepts, measurements and results. *Hum Reprod* 1995;10:1407-18.
11. Skakkebaek NE, Meyts ER-D, Louis GMB et al. Male reproductive disorders and fertility trends: influences of environment and genetic susceptibility. *Physiol Rev* 2016;96:55-97.
12. Schmidt L. Infertility and assisted reproduction in Denmark. Epidemiology and psychosocial consequences [disp]. København: Lægeforeningens forlag, 2006.
13. Gurunath S, Pandiau Z, Anderson RA et al. Defining infertility – a systematic review of prevalence studies. *Hum Reprod Update* 2011;17:575-88.
14. Bhattacharya S, Porter M, Amalraj E et al. The epidemiology of infertility in the North East of Scotland. *Hum Reprod* 2009;24:3096-107.
15. Rostad B, Schmidt L, Sundby J et al. Has fertility declined from mid-1990s to mid-2000s? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:1284-9.

16. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Post-ovulatory ageing of the human oocyte and embryo failure. *Hum Reprod* 1998;13:394-7.
17. Fritz A, Speroff L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Eighth ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins, 2011.
18. Bonde JPE, Ernst E, Jensen TK et al. Sædkvalitet og fertilitet i en populationsbaseret followup-undersøgelse. *Ugeskr Læger* 1999;161:6485-9.
19. Stephenson M, Kutteh W. Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:132-45.
20. Dansk Fertilitetsselskab. Årsopgørelser 1997-2015. www.fertilitetsselskab.dk/index.php?option=com_content&view=article&id=278&Itemid=169 (7. sep 2016).
21. Malchau S, Loft A, Henningensen AA et al. Long-term prognosis of live birth after ART, intrauterine insemination and spontaneous conceptions in women initiating treatment with homologous gametes – A Danish national cohort study. Abstract. 33rd Annual meeting, European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Helsinki, 2016.
22. Leridon H. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. *Hum Reprod* 2004;19:1548-53.
23. Datta J, Palmer MJ, Tanton C et al. Prevalence of infertility and help seeking among 15 000 women and men. *Hum Reprod* 2016;31:2108-18.
24. Schmidt L. Psykosociale konsekvenser af infertilitet og behandling [ph.d.-afh]. København: FADL's Forlag, 1996.
25. Verhaak CM, Smeenk JM, Evers AW et al. Women's emotional adjustment to IVF: a systematic review of 25 years of research. *Hum Reprod Update* 2007;13:27-36.
26. Greil AL, Peterson B, Schmidt L. Understanding and treating the psychosocial consequences of infertility. I: Wenzel A, red. *The Oxford handbook of perinatal psychology*. Oxford, UK: Oxford University Press, 2016:524-47.
27. Martins MV, Basto-Pereira M, Pedro J et al. Male psychological adaptation to unsuccessful medically assisted reproduction treatments: a systematic review. *Hum Reprod Update* 23. jun 2016 (epub ahead of print) .
28. Chachamovich JR, Chachamovich E, Ezer H et al. Investigating quality of life and health-related quality of life in infertility: a systematic review. *J Psychosom Obstet Gynecol* 2010;31:101-10.
29. Klemetti R, Raitanen J, Sihvo S et al. Infertility, mental disorders and well-being a nationwide study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:677-82.
30. Wirtberg I. His and her childlessness [ph.d.-afhandl]. Stockholm: Karolinska Institutet, University of Stockholm, 1992.
31. Peterson BD, Pirritano M, Block JM et al. Marital benefit and coping strategies in men and women undergoing unsuccessful fertility treatments over a 5-year period. *Fertil Steril* 2011;95:1759-63.

32. Greil AL. Infertility and psychological distress: a critical review of the literature. *Soc Sci Med* 1997;45:1679-04.
33. Verhaak CM. Emotional impact of unsuccessful fertility treatment in women [ph.d.-af-handl]. Wageningen, the Netherlands, 2003.
34. Verhaak CM, Smeenk MJ, van Minnen A et al. A longitudinal, prospective study on emotional adjustment before, during and after consecutive fertility treatment cycles. *Hum Reprod* 2005;20:2253-60.
35. Peterson BD, Pirritano M, Christensen U et al. The longitudinal impact of partner coping in couples following 5 years of unsuccessful fertility treatment. *Hum Reprod* 2009;24:1656-64.
36. Tao P, Coates R, Maycock B. Investigating marital relationship in infertility: a systematic review of quantitative studies. *J Reprod Infertil* 2012;13:71-80.
37. Wischmann T. Psychogenic infertility – myths or facts. *J Assisted Reprod Genetics* 2003;20:485-94.
38. Wischmann T. Sexual disorders in infertile couples: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013;25:220-2.
39. Piva I, Monte GL, Graziano A et al. A literature review on the relationship between infertility and sexual dysfunction. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2014;19:231-7.
40. Danmarks Statistik. Fertiliteten højest i Solrød og lavest i Gentofte. Nyt fra Danmarks Statistik: Fertilitet. Nr. 81, 2016.
41. Knudsen LB. Kommentarer til oplæg på workshop om udarbejdelse af undervisningsmateriale, 4. marts 2015, Miljøstyrelsen. [http://vbn.aau.dk/da/activities/workshop-i-miljoestyrelsen-om-udarbejdelse-af-undervisningsmateriale-o-m-in-fertilitet\(988a9882-21b4-468e-8240-85bd-9d4f3598\).html](http://vbn.aau.dk/da/activities/workshop-i-miljoestyrelsen-om-udarbejdelse-af-undervisningsmateriale-o-m-in-fertilitet(988a9882-21b4-468e-8240-85bd-9d4f3598).html) (7. sept 2016).
42. Knudsen LB. Fertility trends in Denmark in the 1980s. A register based socio-demographic analysis of fertility trends. København: Danmarks Statistik, 1993.
43. Schmidt L, Sobotka T, Bentzen JG et al. Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood. *Hum Reprod Update* 2012;18:29-43.
44. Bertelsen O. Det faldende fødselstal. Belyst ved familiestørrelsens sammenhæng med kvindens uddannelse og erhvervsarbejde. Publikation 104. København: Socialforskningsinstituttet, 1981.
45. Blenstrup LT. Familien. I: Greve B, Jørgensen A, J Elm Larsen, red. Det danske samfund. København, Hans Reitzels Forlag, 2014:231-61.
46. Knudsen LB. Nye familieformer og færre børn. I: Ploug N, Henriksen H, Kærgård N, red. Den danske velfærdsstats historie. København: Socialforskningsinstituttet, 2004:224-59.
47. Danmarks Statistik – statistikbanken, maj 2016. Statistikbanken.dk (maj 2016).
48. Danmarks Statistik – statistikbanken, juni 2016. Statistikbanken.dk (juni 2016).

-
49. Strandberg-Larsen K, Knudsen LB, Thygesen LC et al. Second-birth rates in Denmark from 1980 to 1994. Does the spacing between the first and second child depend on age at initiating childbearing? I: Knudsen LB, Lindhardt Olsen A, red. Our demographic future – a challenge. Scandinavian Population Studies 2010;14:117-140.
50. Knudsen LB. Fertilitet og familiedannelse – et felt mellem valg og skæbne. Sociologisk Arbejdspapir 2009;26. Aalborg: Aalborg Universitet. <http://vbn.aau.dk/files/18839271/Arbpapir-26-lbk.pdf> (7. sep 2016).
51. Sobotka T. The diverse faces of the second demographic transition in Europe. Overview Chapter 6. I: Frejka T, Sobotka T, Hoem JM et al, red. Childbearing trends and policies in Europe. Demographic Research 2008;special collection 7;vol. 19, article 8:171-224. www.demographic-research.org/volumes/vol19/8/ (7. sep 2016).
52. Andersen O. Det nye demografiske Danmarkskort. København: Danmarks Statistik, 2006.



3

RISIKOFAKTORER

3.1 INDLEDNING

I dette kapitel præsenteres risikofaktorer for nedsat frugtbarhed. For hver risikofaktor beskrives sammenhængen med nedsat frugtbarhed for henholdsvis mænd og kvinder, samt hvilken rådgivning der kan anbefales. Rådene henvender sig til individet, den sundhedsprofessionelle og/eller beslutningstagere, og ofte er rådene aktuelle for mere end en målgruppe samtidigt.

Det optimale studiedesign til belysning af hvordan en given risikofaktor (f.eks. kost, stress eller rygning) kan påvirke frugtbarheden, er et design, hvor man tilfældigt udsætter forsøgspersonerne for den risikofaktor man ønsker undersøgt eller ej, og derefter følger dem over tid og registrerer, om det påvirker deres frugtbarhed. Denne type undersøgelse kaldes også for en randomiseret kontrolleret interventionsundersøgelse. Der findes imidlertid kun meget få af denne slags undersøgelser, da sådanne oftest er etisk problematiske og desuden også vanskelige at gennemføre i praksis.

For nogle af risikofaktorerne gælder for eksempel, at det ikke er muligt at lave undersøgelser, hvor risikofaktoren elimineres. Der mangler ligeledes undersøgelser og dermed viden om, hvorvidt effekterne af en risikofaktor er reversible, når en given risikofaktor elimineres. Vores viden om risikofaktorer for nedsat frugtbarhed stammer derfor primært fra epidemiologiske undersøgelser, hvor man har set på forsøgspartners aktuelle risikofaktoreksponering og forskellige mål for frugtbarhed (f.eks. tid til graviditet, graviditetstab, fertilitetsbehandling, infertilitetsdiagnoser). Denne type studier har metodiske problemer. Det kan bl.a. være vanskeligt at afgøre, om en given risikofaktor er en konsekvens af eller en årsag til påvirket frugtbarhed, og man kan også være bekymret for, om andre ting (f.eks. sociale forhold, depression og

eksisterende sygdom) gør, at forsøgspartners har nedsat frugtbarhed. Man forsøger ved hjælp af statistiske metoder at tage højde for betydningen af sådanne bagvedliggende årsager (også kaldet konfoundere), når man belyser sammenhængen mellem en given risikofaktor og frugtbarhed i epidemiologiske undersøgelser.

Både graviditet og tid til graviditet er troværdige mål for frugtbarhed, som kan huskes præcist i mange år (1). I modsætning hertil er angivelse af alkohol-, tobak- og cannabisforbrug og angivelse af kostvaner og det fysiske aktivitetsniveau forbundet med mere usikkerhed. For alkohol, tobak og cannabis er der en tendens til, at forbruget underrapporteres (2-4). På den anden side er der en tendens til, at indtaget af sund kost og de fysiske aktivitetsniveau overdrives (5-7). Yderligere vil raske personer formentlig være mere tilbøjelige til at indtage for eksempel alkohol end kronisk syge personer vil være, og personer med et mindre alkoholforbrug har formentlig en generel sundere livsstil.

Til trods for at der er en entydig definition af infertilitet, vil det altid være uafklaret, hvordan de 12 måneders samliv i praksis har fungeret (f.eks. er samleje frekvens omkring ægløsningstidspunkt påvirkelig af arbejde, rejser mv.).

Litteratur

1. Joffe M, Villard L, Li Z et al. A time to pregnancy questionnaire designed for long term recall: validity in Oxford, England. *J Epidemiol Community Health* 1995;49:314-9.
2. Livingston M, Callinan S. Underreporting in alcohol surveys: whose drinking is underestimated? *J Stud Alcohol Drugs* 2015;76:158-64.
3. Tong VT, Kissin DM, Bernson D et al. Maternal smoking among women with and without use of assisted reproductive technologies. *J Womens Health (Larchmt)* 31. maj 2016 (epub ahead of print).
4. Ghitza UE, Epstein DH, Preston KL. Non-reporting of cannabis use: Predictors and relationship to treatment outcome in methadone maintained patients. *Addict Behav* 2007;32:938-49.
5. Tinker LF, Huang Y, Neuhouser ML, Seguin RA et al. Factors relating to eating style, social desirability, body image and eating meals at home increase the precision of calibration equations correcting self-report measures of diet using recovery biomarkers: findings from the Women's Health Initiative. *Nutr J* 2013;16:12:63.
6. Miller TM, Abdel-Maksoud MF, Crane LA et al. Effects of social approval bias on self-reported fruit and vegetable consumption: a randomized controlled trial. *Nutr J* 2008;27;7:18.
7. Taber DR, Stevens J, Murray DM et al. The effect of a physical activity intervention on bias in self-reported activity. *Ann Epidemiol* 2009;19:316-22.

3.2 REPRODUKTIONSSYGDOMME OG SYGDOMME MED REPRODUKTIVE KONSEKVENSER

Sammenfatning

Hos kvinden er de to hyppigst forekommende enkeltårsager til nedsat frugtbarhed manglende ægløsning og aflukkede eller dårligt fungerende æggeledere. Forebyggelse er mulig hos nogle kvinder med manglende ægløsning, ligesom en reduktion i antallet af seksuelt overførte sygdomme sandsynligvis vil kunne reducere antallet af kvinder med dårligt fungerende æggeledere.

Det anbefales, at overvægtige (BMI > 30 kg/m²) kvinder som har uregelmæssig eller manglende menstruationscyklus og som har fået stillet diagnosen polycystisk ovarie-syndrom (PCOS), ændrer kostvaner og øge deres fysiske aktivitetsniveau med henblik på at tabe sig. Dette vil øge sandsynligheden for at opnå graviditet på naturlig måde, såvel som efter fertilitetsbehandling. Sandsynligheden for at opnå graviditet øges også, selv om de ikke taber sig til normal vægt.

Det anbefales, at undervægtige kvinder, som har manglende menstruationscyklus, forsøger at øge deres vægt med henblik på at reetablere normal menstruationscyklus og dermed ægløsning og øge sandsynligheden for graviditet. Kvinder, som ikke menstruerer og dyrker udholdenhedssport på højt niveau, anbefales at nedsætte deres aktivitetsniveau.

Det anbefales, at samfundet øger indsatsen for at sikre, at kvinder (bl.a. dem, der er behandlet med kemoterapi) er informerede om, at deres reproduktive livsperiode kan være nedsat på grund af tidligt tab af æg. Det anbefales endvidere, at fertilitetsbevarende tiltag, som f.eks. nedfrysning af æg eller æggestoksvæv, er generelt tilgængelige, hvis de er medicinsk begrundet.

Hos manden er de hyppigste medicinske årsager til nedsat frugtbarhed nedsat sædcelleproduktion (ikkenedsunkne testikler, testikulært dysgenese-syndrom, årebrok og medicinindtagelse), obstruktion af fraførende sædveje (tidligere urogenitale infektioner og operationer) samt genetiske sygdomme. Heraf kan nogle forebygges og/eller behandles. Hos ca. halvdelen af mændene kan der ikke findes en kendt årsag, og evidensbaseret målrettet forebyggelse er således ikke mulig, før yderligere risikofaktorer for mandlig infertilitet er identificeret. Grundig undersøgelse af den infertile mand inkl. ultralydsundersøgelse af testiklen er vigtig for at opspore underliggende og behandlingskrævende sygdom som f.eks. ikkeerkendt testikelkræft. Kromosomundersøgelse og genetisk undersøgelse er ligeledes væsentlige hos mænd forud for anvendelse af deres sædprøve til fertilitetsbehandling, idet kromosomfejl eller Y-mikrodeletioner nedarves. Det anbefales, at sæddeponering (nedfrysning af sædprøve ved -180 grader) tilbydes inden påbegyndelse af medicinsk behandling, der kan skade sædkvaliteten (f.eks. kemoterapi) med henblik på at sikre fremtidig fertilitet.

Indledning

Nedsat frugtbarhed betinges overvejende af biologiske faktorer, altså reproduktionssygdomme, som vi desværre oftest ikke kender den præcise årsag til og som så heller ikke direkte kan forebygges. Omvendt er forebyggelse mulig hos nogle, ligesom forebyggende tiltag vil kunne bedre behandlingsprognosen for nogle af de par, der behøver fertilitetsbehandling.

Kvinder

De to hyppigst forekommende årsager til infertilitet hos kvinden er:

- 1) manglende ægløsning, som viser sig ved sjældne eller manglende menstruationer (anovulation).
- 2) aflukkede eller dårligt fungerende æggeledere (tubar faktor infertilitet (TFI)).

Ca. 20% af kvinders infertilitet kan tilskrives manglende ægløsning, og ligeledes kan ca. 20% tilskrives dårligt fungerende æggeledere (1).

Derudover findes talrige specifikke reproduktions sygdomme og sygdomme med reproduktive konsekvenser. Enkelte af disse omtales summarisk i dette afsnit da forebyggelse ikke kendes, udover at forekomsten af nogle af disse sygdomme stiger med alderen, hvorfor et skift mod, at kvinder opnår graviditet tidligere i livet, må antages at kunne mindske risikoen for infertilitet. De eneste reproduktionssygdomme, der er hyppigst hos de unge er tilfælde med manglende ægløsning.

Manglende ægløsning (anovulation)

Der findes adskillige specifikke årsager til manglende ægløsning. Dette viser sig hos kvinden ved manglende eller sjældne menstruationer. Manglende ægløsning klassificeres af World Health Organization (WHO) i type I, II og III.

WHO type II er den hyppigste form, og blandt infertile vil langt den hyppigste WHO type II-form være polycystisk ovarie-syndrom (PCOS), men der findes en række andre medicinske tilstande som er WHO type II. PCOS findes hos 75% af de kvinder, der er infertile pga. manglende ægløsning (2, 3). WHO type I findes hos undervægtige og sportsudøvende, mens WHO type III er en tilstand, hvor kvinden har tabt sine æg for tidligt og er gået i overgangsalderen inden det fyldte

40. år (prematur ovarie failure (POF)). I Dansk Fertilitetsselskabs Klinisk guideline om ovulationsinduktion gives en gennemgang af WHO-klassifikationen for anovulation type I, II og III (4).

WHO type II-anovulation (polycystisk ovarie-syndrom)

Polycystisk ovarie-syndrom (PCOS) anses for at være den hyppigste endokrine sygdom hos kvinder, og med de aktuelt gældende diagnostiske kriterier (5) er hyppigheden blandt kvinder i den fertile alder 12-20% (6-8).

PCOS er den hyppigste årsag til infertilitet på grund af manglende ægløsning og viser sig typisk ved stærkt uregelmæssig (eller manglende) menstruationscyklus, infertilitet, øget krops- og ansigtsbehåring pga. øget dannelse af mandligt virkende hormoner (androgener) og ofte overvægt. En del patienter med denne hyppige tilstand har dog kun lettere forstyrrelser og normale ægløsninger. Sådanne kvinder er fertile. Tilstanden er således et kontinuum, som strækker sig fra asymptomatiske tilfælde til det klassiske syndrom. Den grundlæggende årsag til PCOS kendes ikke, men der er et betydeligt arveligt element.

Litteraturen om PCOS er omfattende og vil ikke blive gennemgået i denne rapport. Relevante Guidelines er følgende:

- › Australisk guideline: Evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovarian syndrome, National Health and Medical Research Council, 2011-2015 (9).
- › Engelsk guideline: National Institute of Clinical Excellence (NICE), 2013 (10).
- › Dansk guideline: Dansk selskab for obstetrik og gynækologi, 2014 (11).
- › Dansk guideline: Dansk Fertilitetsselskabs guideline, 2015 (4).

Der findes således nye og omfattende nationale guidelines, hvori man både gennemgår litteraturen og giver specifikke anbefalinger om mulighederne for forebyggelse og behandling. Anbefalingerne, givet i denne rapport, er udarbejdet i overensstemmelse med ovennævnte eksisterende danske, australske og engelske guidelines.

WHO type I-anovulation (hypotalamisk amenorré)

Denne type anovulation ses specielt hos de unge, er sjældnere end PCOS og ses kun hos ca. 10% af dem, der har manglende ægløsning. WHO type I-anovulation viser sig altid som helt manglende menstruationscyklus (amenorré). Tilstanden skyldes i en del tilfælde udefrakommende faktorer, hvorfor den i nogen grad er forebyggelig. Der er to kendte hovedårsager til type I-anovulation: vægttab og overdreven fysisk træning. Denne type anovulation ses først og fremmest inden for æstetiske idrætsgrene som gymnastik, udspring og kunstsport samt inden for vægtsport og kampidrætter som letvægtsroning og kampidrætter. Det er usikkert, om det er den fysiske aktivitet i sig selv, der øger risikoen for spiseforstyrrelser og menstruationsforstyrrelser. Det er derimod det at dyrke eliteidræt – især idrætsgrene hvor lav kropsvægt er af betydning for præstationsniveauet – der indebærer en forøget risiko.

Manglende ægløsning i denne form ses i sin ekstreme form hos unge kvinder med spiseforstyrrelsen anoreksi, men også hos en del uden anoreksi. Ægløsning og dermed menstruationscyklus genetableres hos langt hovedparten ved normalisering af vægten (13, 14).

Hos kvindelige atleter med lavt energiindtag (15) ser man syndromet ”female athlete triad”, der omfatter:

- 1) spiseforstyrrelser
- 2) manglende menstruationer og ægløsning samt knogleskørhed

Anbefalingen fra American College of Sports Medicine er: ”The first aim of treatment for any Triad component is to increase energy availability by increasing energy intake and/or reducing exercise energy expenditure”.

Der findes ingen prospektive undersøgelser, der dokumenterer værdien af adfærdsinterventioner for kvinder med WHO type I-anovulation. Anbefalinger baseres derfor på viden om sammenhængen mellem tilstanden og de udløsende faktorer. I de engelske guidelines fra National Institute of Clinical Excellence (10) anbefales kvinder med WHO type I-anovulation at øge vægten, hvis de har et BMI lavere end 19 kg/m², og at moderere deres fysiske aktivitetsniveau, hvis de dyrker et højt niveau af træning.

WHO type III-anovulation (præmatur ovarie-insufficiens)

Ved type III-anovulation har kvinden tabt sine æg for hurtigt eller er født med færre æg end normalt, hvorfor hun biologisk set er ”reproduktivt” ældre end hendes ”kronologiske” alder. Den kliniske diagnose præmatur ovarie-insufficiens (POI) er, at kvinden er gået i overgangsårene før 40-års alderen. POI rammer ca. 1% af alle kvinder og skyldes en række medicinske tilstande, primært autoimmun sygdom, Turners syndrom, fragilt X-syndrom og en familiær tendens (16). Hos mange findes der dog ingen forklaring på det tidlige indsættende tab af æg. Desuden ses en voksende gruppe kvinder, som er langtidsoverlevende efter cancer i børne- og ungealderen eller som voksne. Det anslås, at en ud af 200 voksne i dag har haft ondartet sygdom i børne- og ungeårene, og en betragtelig andel af disse kvinder har POI. Når ægtabet er så markant, at menstruationscyklus ophører, bliver kvinden infertil, men i en del år før tilstanden erkendes klinisk, er frugtbarheden nedsat.

Spontan opstået graviditet ses, omend sjældent, hos disse patienter, men ægdonation er en effektiv behandlingsform.

Udover egentlig POI, dvs. manglende menstruation og ophørt funktion af æggestokkene, er der en del, der taber æg tidligere end andre. Disse kvinder har bevaret menstruationscyklus, er sidst i trediverne, og de har generelt en nedsat sandsynlighed for levedygtig graviditet, ligesom sandsynligheden for at opnå graviditet efter fertilitetsbehandling er ringe.

WHO type III-anovulation kan generelt ikke forebygges, men en del flere end i dag ville sandsynligvis kunne opnå graviditet, hvis mulighederne for fertilitetsbevaring bliver udbygget. I praksis betyder det mulighed for nedfrysning af æggestoksvæv og/eller ubefrugtede æg hos yngre kvinder, der rammes af ondartet sygdom og dermed påføres en betydelig risiko for POI. Et af formålene med oprettelse af fertilitetsvurderingsklinikker, som beskrevet af Hvidman et al (17), er at spore sådanne kvinder, før tilstanden får betydning for frugtbarheden. Aktuelt findes der i Danmark fire offentlige klinikker (i Region Hovedstaden og Region Sjælland). Dette koncept er under afprøvelse og udvikling, ganske som svangerskabsforebyggende klinikker var det i Danmark for 30-40 år siden. En af de faktorer, der bedømmes på klinikkerne, er mængden af æg hos kvinden, og om der er tale om tidligt tab af æg – et forhold, der er væsentligt i en tid med stigende fødealder.

Dårligt fungerende æggeledere (tubar faktor-infertilitet)

Blandt infertile vil ca. 20% have dårligt fungerende æggeledere (2, 3). Årsagerne er ofte uafklarede, men kan dels betinges af underlivsinfektioner pga. seksuelt overførte sygdomme (klamydia og gonorré), der er forebyggelige (se Kapitel 3.3 Seksuelt overførte sygdomme).

Dårligt fungerende æggeledere ses endvidere ved en lang række andre sygdomme som blindtarmsbetændelse, Crohns sygdom, colitis ulcerosa og efter underlivsoperationer.

Andre tilstande

Endometriose er en hyppig kvindesygdom og findes som årsag til den nedsatte frugtbarhed hos ca. 5% af infertile par. Sygdommen bliver ofte symptomgivende hos kvinder, der ikke har født i 30-års alderen, og selvom egentlig relevant forebyggelse ikke kendes, er symptomgivende sygdom klart aldersafhængig, hvorfor et skift mod, at kvinder opnår graviditet tidligere i livet, må antages at kunne mindske risikoen for infertilitet som følge af endometriose.

Andre tilstande omfatter muskelknuder i livmoderen (stigende forekomst med stigende alder), adenomyose, uigennemtrængeligt livmoderhalssekret, kromosomforstyrrelser, befrugtningdefekter i æggene mv. Fælles for disse tilstande er, at forebyggelse ikke er mulig.

Graviditetstab rammer ca. 20% af alle graviditeter. Halvdelen af tabene skyldes sygdomme som kromosomfejl og misdannelser ved fosteret, der ikke er forenelige med liv. Den andel halvdel derimod skyldes sygdomme eller tilstande hos kvinden/parret. Jo flere graviditetstab en kvinde oplever, jo mindre sandsynligt er det, at tabene skyldes sygdomme hos fosteret. Derfor defineres sygdomsenheden abortus habitus som tre på hinanden følgende graviditetstab. Denne tilstand er at ligestille med anden form for barnløshed og skyldes en række tilstande såsom sygdomme i immunsystemet, balancerede kromosomafvigelses (der ikke har betydning for den, der bærer afvigelsen, men som kan nedarves ubalanceret og dermed være uforeneligt med liv hos fosteret), misdannelser af livmoderen og diverse forstyrrelser

i bl.a. blodets koagulation. Der ses en stigning i graviditetstab ved overvægt, rygning, alkohol-indtag og stigende alder.

Mænd

Hos ca. 40% af infertile par forekommer problemet primært eller delvist hos manden (17, 18), og nedsat frugtbarhed hos manden kan skyldes en lang række tilstande og sygdomme, hvoraf nogle kan forebygges og/eller behandles.

En mands evne til at gøre sin partner gravid vurderes oftest ud fra resultatet af to uafhængige sædprøver. Sædprøveundersøgelser inkluderer som minimum, jævnfør WHO-retningslinjer (19), oplysninger om sædcelleantal, udseende og bevægelighed. Sandsynligheden for, at en partner bliver gravid, er lineært stigende samhørende med sædcellekoncentrationen op til en grænseværdi på 40-50 mio./ml (se Figur 4). Sandsynligheden for at opnå graviditet stiger ikke yderligere, hvis sædcellekoncentrationen er mere end 50 mio./ml. Ikke kun antallet af sædceller, men også sædcellernes udseende og bevægelighed er afgørende for befrugtningsevnen (20). Supplerende undersøgelser af sædprøven er væsentlige i en række tilfælde; såsom måling af glukose og pH i sædvæsken, hvis f.eks. sædvolumen er nedsat. Et ændret glukose- og pH-niveau i sædvæsken kan være tegn på aflukning af sædlederen.

De hyppigste årsager til mandlig infertilitet er ikke-nedsunkne testikler, årebrok og testikulært dysgenese-syndrom (TDS), medicinindtagelse, genetiske sygdomme og hypofysesygdomme (21). Disse tilstande vil blive beskrevet i det følgende.

Ikkenedsunkne testikler og testikulært dysgenese syndrom (TDS)

Mandlig infertilitet som følge af nedsat sædkvalitet ses hyppigt hos mænd, som er født med

ikkenedsunkne testikler og opereret for dette. En fremherskende hypotese er, at nedsat sædkvalitet, ikkenedsunkne testikler, abnormt udmundende urinrør og testikelkræft alle har en fælles oprindelse i fosterlivet, den såkaldte TDS-hypotese (22). Patienter med risikofaktorer for TDS (f.eks. svært nedsat sædkvalitet og/eller tidligere ikkenedsunkne testikler) har øget risiko for at have ikkeerkendt testikelkræft eller forstadier til testikelkræft. Dette er særligt gældende, hvis testiklerne er mindre end normalt, blødere i konsistensen, og hvis en ultralyd-sundersøgelse viser mikroforkalkninger. Sådanne patienter bør tilbydes en vævsprøve fra testiklen.

Årebrok i pungen

Årebrok i pungen inddeles i tre sværhedsgrader:

- 1) synligt/mærkbart ved brug af bugpres
- 2) mærkbart i hvile
- 3) synligt i hvile

Årebrok er ledsaget af nedsat sædkvalitet og jo sværere tilfælde, des mere nedsat sædkvalitet (23). Det diskuteres, hvorvidt operation for årebrok forbedrer sædkvaliteten.

Genetiske sygdomme

Kromosomfejl kan medføre nedsat eller helt ophævet sædcelleproduktion. I en opgørelse fra European Society of Human Reproduction and Embryology i 2006 (24) fandtes, at 5-10% af mænd, som havde total mangel på sædceller (azoospermi) havde Klinefelters syndrom, der skyldes et ekstra X kromosom (47,XXY). Den næsthyppest genetiske årsag var en mikrolektion på Y-kromosomet, der findes i varierende grad hos op til 5-10% med stærkt nedsat eller ophævet sædcelleproduktion. Hos andre mænd finder man såkaldte translokationer (f.eks. t13,14, hvor lidt af kromosom 13 er flyttet over på kromosom 14). Udover svært nedsat sædkvalitet har en balanceret kromosomafvigelse ikke

betydning for manden selv, men kan have svære konsekvenser for hans barn, hvis hans sædceller anvendes til fertilitetsbehandling.

Undersøgelse af kromosomer og Y-mikrodeletioner er således væsentlige hos den infertile mand (25), og sådanne mutationer nedarves til 100% af drengebørn efter brug af fertilitetsbehandling (26).

Hypofysesygdomme

Hypofysen danner bl.a. de overordnede kønshormoner (gonadotropiner) follikel stimulerende hormon (FSH) og luteniserende hormon (LH), som stimulerer testiklen til sædcelle- og testosteronproduktion. Visse sjældne genetiske sygdomme (hypogonadotrop hypogonadisme; f.eks. Kallmans syndrom) eller anoreksi påvirker hypothalamus i hjernen og forhindrer dannelsen af FSH og LH. Patienter med sådanne tilstande vil ikke gå i pubertet uden behandling med testosteron. Testiklerne vil imidlertid forblive små pga. mangel på gonadotropinstimulation, og sædcelleproduktionen vil ikke gå i gang af sig selv. Man kan hjælpe sådanne patienter ved at stimulere sædcelleproduktionen med FSH/LH-behandling. Andre hypofyse- eller hypofysenære sygdomme som f.eks. hypofyseadenomer, godartede eller ondartede hjernesvulster eller disses behandling (bestråling eller operation) kan også hæmme dannelsen af FSH og LH og medføre mandlig infertilitet, der dog kan behandles med FSH/LH-injektioner (27).

Andre sygdomme som har reproduktive konsekvenser for manden, og deres behandling
Mange medicinske tilstande påvirker evnen til at få børn. Mænd med rygmarvsskade kan f.eks. ikke få ejakulation på vanlig vis, men kan hjælpes til ejakulation vha. medicinsk udstyr (elektroejakulation).

Patienter med diabetes udvikler ofte rejsningsbesvær og/eller udløsning der ender i urinblæren.

Dette kan i visse tilfælde afhjælpes enten medicinsk eller ved oprensning af spermatozoer fra vandladning efter ejakulation. Behandling af en lang række kræftsygdomme, gigtsygdomme eller andre autoimmune lidelser med visse former for kemoterapi eller strålebehandling rettet mod testiklen vil have skadelig virkning på sædcelleproduktionen og kan medføre fuldstændig sterilitet. Endelig kan en lang række medicinpræparater have u hensigtsmæssige virkninger på sædcelleproduktionen (25).

Opsamling

Infertilitet skyldes primært reproduktionssygdomme eller sygdomme, hvor sygdommen selv eller dens behandling får konsekvenser for parrets forplantning.

Såvel kvinden som manden bør undersøges ved konstateret infertilitet med henblik på i videst mulig omfang at påvise årsagen. Forebyggelsesmulighederne ved allerede konstateret infertilitet skal ses i lyset af, at forebyggelse dels kan bedre et pars sandsynlighed for selv at opnå graviditet ved almindeligt samleje, dels kan bedre sandsynligheden for at opnå graviditet efter fertilitetsbehandling.

De bedste forebyggelsesmuligheder findes hos kvinder med forstyrrelse i ægløsningen, hvor ændringer i sundhedsadfærd med vægttab/fysisk aktivitet eller vægtøgning kan bedre prognosen hos kvinder med PCOS og overvægt, samt hos kvinder med undervægt.

En række medicinske tilstande behandles med kemoterapi, som er giftig for både mandlige og kvindelige kønsceller. Det er væsentligt for kvinden og manden at vide dette, ligesom tilbuddet om fertilitetsbevarende tiltag (nedfrysning af æg, æggestokkevæv eller sæd) bør sikres tilgængeligt.

Litteratur

1. Maheshwari A, Hamilton M, Bhattacharya S. Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. *Hum Reprod* 2008;23:538-42.
2. Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynaecol Endocrinol* 1987;1:235-45.
3. Schmidt L, Munster KL, Helm P. Infertilitet og behandling i en repræsentativ population. *Ugeskr Læger* 1997;159:1602-6.
4. Dansk Fertilitetsselskab. Klinisk guideline ovulationsinduktion 2015. http://www.fertilitets-selskab.dk/images/2015_dok/guideline/ovulationsinduktion_dfs_final_19.%20marts%202015.pdf (26. sep 2016).
5. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41-7.
6. March WA, Moore VM, Willson KJ et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010;25:544-51.
7. Yildiz BO, Bozdog G, Yapici Z et al. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2012;27:3067-73.
8. Lauritsen MP, Bentzen JG, Pinborg A et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod* 2014;29:791-801.
9. National Australian Guidelines. Evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Chapter 6. Non-pharmacological first-line management of infertility in PCOS. https://jeanhailes.org.au/contents/documents/Resources/Tools/PCOS_evidence-based_guideline_for_assessment_and_management_pcos.pdf (25. Sep 2016).
10. National Institute of Clinical Excellence (NICE), United Kingdom. "Assessment and treatment for people with fertility problems", 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156> (25. sep 2016).
11. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Guideline: PCOS og graviditet, herunder metformin, 2014. <http://static.squarespace.com/static/5467abcce-4b056d72594db79/546e7748e4b0d-969a4f6cf10/546e7745e4b0d-969a4f6cc32/1393459292000/PCOS-metformin-og-graviditet.pdf?format=original> (25 sep. 2016).
12. Golden NH, Jacobson MS, Schebendach J et al. Resumption of menses in anorexia nervosa. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:16-21.
13. Tinahones FJ, Martínez-Alfaro B, González-Marín M et al. Recovery of menstrual cycle after therapy for anorexia nervosa. *Eat Weight Disord* 2005;10:e52-5.

14. Nattiv A, Loucks AB, Manore MM et al. American College of Sports Medicine position stand. The female athlete triad. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:1867-82.
15. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi: Guideline: Premature ovarian insufficiency. [Prhttp://static.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/546e7749e4b0d969a4f6cf60/546e7746e4b0d969a4f6cc6c/1396104562000/Premature-Ovarian-Insufficiency-POI.pdf?format=original](http://static.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/546e7749e4b0d969a4f6cf60/546e7746e4b0d969a4f6cc6c/1396104562000/Premature-Ovarian-Insufficiency-POI.pdf?format=original) (25. sep 2016).
16. Hvidman HW, Petersen KB, Larsen EC et al. Individual fertility assessment and pro-fertility counselling; should this be offered to women and men of reproductive age? *Hum Reprod*. 2015;30:9-15.
17. Schmidt L, Münster K, Helm P. Infertility and the seeking of infertility treatment in a representative population. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:978-84.
18. Sejbaek CS, Hageman I, Pinborg A et al. Incidence of depression and influence of depression on the number of treatment cycles and births in a national cohort of 42,880 women treated with ART. *Hum Reprod* 2013;28:1100-9.
19. World Health Organisation. WHO laboratory manual for the examination of processing of human semen. Geneva, Switzerland: WHO press, 2010.
20. Guzik DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med* 2001;345:1388-93.
21. Olesen IA, Andersson AM, Aksglæde L et al. Clinical, genetic, biochemical and testicular biopsy findings among 1213 men evaluated for infertility. *Fertil Steril* 2016 (I trykken).
22. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16: 972-8.
23. Damsgaard J, Joensen UN, Carlsen E et al. Varicocele is associated with impaired semen quality and reproductive hormone levels: a study of 7,035 healthy young men from six European countries. *Eur Urol* 2016 (I trykken).
24. ESHRE Capri Workshop Group. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in 2006: evidence and evolution. *Hum Reprod Update* 2007;13(6):515-26.
25. MacLachlan RI. Approach to the patient with oligozoospermia. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:873-80.
26. Mau Kai C, Juul A, McElreavey K et al. Sons conceived by assisted reproduction techniques inherit deletions in the azoospermia factor (AZF) region of the Y chromosome and the DAZ gene copy number. *Hum Reprod* 2008;23:1669-78.
27. Boehm U, Bouloux PM, Dattani M et al. Congenital hypogonadotrophic hypogonadism: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Nature Rev Endocrinol* 2015;11:547-64.

3.3 SEKSUELT OVERFØRTE SYGDOMME

Sammenfatning

Klamydia er en meget hyppig seksuelt overført infektion, mens gonorré er mindre udbredt. Begge sygdomme kan medføre nedsat frugtbarhed blandt kvinder, mens dette er mindre velbelyst blandt mænd.

Hos kvinder øger klamydia risikoen for nedsat frugtbarhed, underlivsbetændelse, kroniske underlivssmerter og for graviditet udenfor livmoderen. Det er rimeligt sikkert, at der er en sammenhæng mellem tilstedeværelse af tidligere klamydiainfektion og skade på æggeledere blandt infertile par. Det er mere usikkert, hvilken rolle en tidligere klamydiainfektion har hos infertile kvinder med normal æggelederpassage. Sammenfattende må det dog antages, at en reduktion i antallet af klamydiainfektioner hos kvinder kan nedsætte antallet af kvinder med skader på æggelederne. En sådan reduktion kunne f.eks. ske vha. forebyggelsesstrategier, der sigter på at øge anvendelsen af kondom. Der er ikke evidens for at konkludere, at screening for asymptomatiske klamydia-infektioner i den generelle befolkning vil kunne bedre frugtbarheden. Hos mænd kan klamydia danne arvæv i bifestiklen og andre af de reproduktive organer, og vil muligvis kunne lede til nedsat frugtbarhed. Det anbefales at følge de eksisterende retningslinjer fra Sundhedsstyrelsen med henblik på at reducere forekomsten af seksuelt overførte sygdomme. Det vil sige, at personer, der har været udsat for mulig smitte med klamydia eller gonorré skal undersøges, seksualpartnere skal opses og testes, og personer, der er smittede, skal behandles. Endvidere anbefales konsekvent brug af kondom ved ny seksualpartner for at forebygge smitte med seksuelt overførte infektioner.

Indledning

I dette afsnit beskrives forekomsten af seksuelt overførte infektioner med fokus på klamydia og gonorré, infektionernes sammenhæng med nedsat frugtbarhed og effekten af interventioner med screening for klamydia.

Forekomst

Klamydia er den hyppigst rapporterede infektion i de europæiske lande (1). En systematisk forskningsoversigt, som omfatter 25 populationsbaserede undersøgelser fra 11 lande, viste, at hyppigheden på et givet tidspunkt (punktprævalensen) blandt kvinder i gennemsnit var 3,6%, og blandt mænd 3,5% (2). I Danmark blev der i perioden 2006-2014 årligt påvist 25.000-31.000 tilfælde af klamydia (3), og i 2015 blev der samlet set fundet 31.781 tilfælde af klamydia. Det er det højeste antal, der hidtil er registreret (4). Det vides ikke, om det stigende antal påviste tilfælde af klamydia skyldes, at der samtidigt har været en stigning i antallet af tests, hvilket er en mulighed, da klamydia i mange tilfælde er asymptomatisk. Det årlige antal af positive klamydiatest stiger fortsat, og det skønnes, at den reelle forekomst af klamydia er end del større end antallet af positive test. Klamydia forekommer hyppigst blandt de 15-29-årige kvinder og mænd, og særligt hyppigt blandt de 15-24-årige kvinder og de 20-24-årige mænd (3). Andelen med positiv klamydiatest er fordelt med knap 40% til mænd, men der er ikke grund til at antage, at klamydia er mindre udbredt blandt mænd end blandt kvinder. Kønsforskellen skyldes formentligt, at kvinder testes hyppigere end mænd (3). Kønsforskelle i testmønstret kan skyldes de vanlige kønsforskelle, at kvinder oftere end mænd anvender sundhedsydelser. Sundhedsstyrelsen anbefaler test, bl.a. hvis et individ har været udsat for klamydiasmitte, ved symptomer, der giver mistanke om klamydia, hos personer med særlig risiko, og hos kvinder yngre end 26 år, der skal have oplagt spiral eller foretaget provokeret abort (5).

De fleste unge vil være i særlig risiko for at blive smittet med klamydia, fordi mange unge hyppigt skifter seksualpartner og ofte dyrker ubeskyttet sex. Endvidere anbefaler Sundhedsstyrelsen, at en person som er smittet med klamydia, frarådes sex, til infektionen er behandlet, og partneren er blevet undersøgt og evt. behandlet, og desuden anbefales det, at seksualpartnere gennem det sidste år informeres med henblik på klamydiatestning og behandling, hvis testen er positiv (5).

Gonorré er væsentligt sjældnere end klamydia, men antallet af registrerede tilfælde stiger i øjeblikket, og der er nu et stigende omfang blandt heteroseksuelle, herunder også yngre kvinder (6). For gonorré er der etableret national overvågning. I 2014 blev der rapporteret om 1.260 tilfælde, hvoraf 68% var blandt mænd. Medianalderen for mænd med en positiv test for gonorré var 29 år og for kvinder 24 år (6). Ved gonorré er der anmeldelsespligt og krav om partneropsporing, og siden 2015 har anmeldelsesblanketten omfattet personnummer.

Seksuelt overførte infektioner og risiko for nedsat frugtbarhed

Klamydia er en infektion i de nedre kønsorganer hos kvinder og mænd, og klamydia kan hos begge køn sprede sig til de øvre kønsorganer. Hos kvinder kan klamydia forårsage underlivsbetændelse, skader på æggelederne, øge risikoen for graviditeter uden for livmoderen og give kroniske underlivssmerter. Hos mænd kan klamydia forårsage infektion i testiklerne, og hos begge køn kan klamydia give skader pga. immunologiske mekanismer (7). Gonorré er ligeledes en infektion i de nedre kønsorganer, der hos både kvinder og mænd kan medføre nedsat frugtbarhed.

I det følgende beskrives betydningen af klamydia i forbindelse med nedsat frugtbarhed, da denne infektion er langt hyppigere end gonorré, omend

kliniske infektioner med sidstnævnte antages at skade æggelederne mere end klamydiainfektioner. I modsætning til en gonorréinfektion er en klamydiainfektion uden symptomer i 50-75% af tilfældene. Derfor risikerer mange at have en klamydiainfektion uden at vide det. Dette medfører en større risiko for skader på frugtbarheden pga. ubehandlet klamydia end pga. en gonorréinfektion, der altid giver symptomer. I en rapport fra Sundhedsstyrelsen omfattende medicinsk teknologivurdering af screening for klamydia med hjemmetest blev det anslået, at i Danmark er klamydia hvert år årsag til ca. 4.000 tilfælde af underlivsbetændelse, 480 tilfælde af ufrivillig barnløshed, 320 tilfælde af graviditet uden for livmoderen og 600 tilfælde af kroniske underlivssmerter (8).

Kvinder

Skader på æggelederne

I et nyligt publiceret studie baseret på data fra Skotland anvendtes statistiske modeller for at beregne risiko for infertilitet pga. skader på æggelederne (tubar faktor-infertilitet) efter en tidligere klamydiainfektion (9). Ved 44-års alderen var risikoen for, at kvinden havde haft mindst en klamydiainfektion, beregnet til 43%. Den beregnede risiko for at få infertilitet som følge af skader på æggelederne pga. en tidligere klamydiainfektion var 0,9% blandt de 25-29-årige og 1,4% blandt de 35-39-årige.

Blandt infertile kvinder er sammenhængen mellem tidligere klamydiainfektioner og skade på æggelederne belyst gennem et antal studier, hvor man har undersøgt hyppigheden af antistoffer mod Chlamydia i blodprøver. Forskerne har sammenlignet målingen af antistoffer mod Chlamydia i to grupper af infertile kvinder; henholdsvis en gruppe med skade på æggelederne og en gruppe med en anden årsag til infertiliteten. I en dansk undersøgelse (10) blev 23% procent af kvinderne med påvist skade på æggelederne testet positive

for Chlamydia-antistoffer, versus 15% blandt de infertile kvinder med anden diagnose. I alt 36% af de infertile kvinder, der selv rapporterede, at de havde haft underlivsinfektion, havde antistoffer mod Chlamydia. Omvendt havde kun 10% blandt de infertile kvinder, der ikke rapporterede om underlivsinfektion, antistoffer mod Chlamydia. I et nyt dansk registerstudium med 516.720 kvinder, som tidligere var blevet testet for klamydia, fandtes, at kvinder, der havde været Chlamydia-positive havde en øget risiko for infertilitet på grund af skader på æggeledderne (justeret hazard ratio 1,37 (95% konfidens-interval: 1,24-1,52) (11).

Sammenhængen mellem Chlamydia-antistoffer og ødelagte æggeledere er også undersøgt på den modsatte måde. I disse studier undersøgte forskerne infertile kvinder for Chlamydia-antistoffer og undersøgte herefter, hvor stor en andel af kvinderne med Chlamydia-antistoffer, der havde skade på æggeledderne, i forhold til hvilken andel af infertile kvinder uden Chlamydia-antistoffer, der havde skadede æggeledere. I et amerikansk studium, som omfattede 1.279 infertile kvinder, fandt man, at 6% af kvinderne havde Chlamydia-antistoffer. Blandt de kvinder, der havde Chlamydia-antistoffer, fandt forskerne ved en røntgenundersøgelse af kvindernes æggeledere, at 39% havde mindst en lukket, beskadiget æggeleder. Blandt kvinder uden Chlamydia-antistof havde 10% en beskadiget æggeleder. I et andet studie, hvor der blev udført kikkertundersøgelse af infertile kvinders æggeledere, havde 86% skader på æggeledderne blandt de kvinder, der havde Chlamydia-antistof, mod 49% af de kvinder, der ikke havde Chlamydia-antistof (12).

Et andet spørgsmål er, om tilstedeværelsen af Chlamydia-antistoffer hos infertile kvinder, der ved kikkertundersøgelse tilsyneladende har normale æggeledere, nedsætter kvindernes sandsynlighed

for at opnå en graviditet i livmoderhulen. I en engelsk undersøgelse fandtes ingen sammenhæng mellem tilstedeværelse af Chlamydia-antistoffer og sandsynligheden for, at kvinden spontant (uden fertilitetsbehandling) opnåede en graviditet i livmoderhulen igennem de følgende år (13). I en amerikansk undersøgelse fandtes, at blandt 1.250 kvinder, der havde dokumentet passage gennem æggelederen og Chlamydia-antistoffer, var tilstedeværelsen af disse antistoffer, om end svagt, sammenhængende med sandsynligheden for at opnå graviditet og fødsel efter andre fertilitetsbehandling end in vitro-fertilisering (IVF). Tilstedeværelsen af Chlamydia-antistoffer medførte en 2-3 gange forøget risiko for en graviditet uden for livmoderen (14). Sammenhængen mellem tidligere klamydiainfektioner og graviditet udenfor livmoderen er usikker. Bakken et al. (15) gennemførte en stor norsk undersøgelse med 20.762 kvinder, som tidligere var testet for klamydia, og fandt, at kvinder med Chlamydia-antistoffer havde en højere risiko for graviditet udenfor livmoderen, men kvinderne havde også signifikant højere fødselsrate. I en lignende dansk undersøgelse med 22.264 Chlamydia-positive kvinder, fandtes faktisk en lavere risiko for graviditet udenfor livmoderen, men samme fødselsrate som for kvinder uden tidligere positive klamydiatests (16).

Mænd

Betydningen af infektioner med Chlamydia og gonokokker for nedsat frugtbarhed blandt mænd er mindre undersøgt end blandt kvinder. Nogle studier tyder dog på, at også hos mænd kan disse infektioner muligvis lede til nedsat frugtbarhed pga. ødelæggelse af de reproduktive organer (ændring af produktion eller udskillelse af sekreter, som er nødvendige for at understøtte sædcellefunktionen) eller ved dannelse af arvæv i de rørførende (duktale) reproduktive organer (17). Klamydiainfektion kan lede til infektion i urinrøret, testikler

og bitestikler samt blærehalskirtel og kan danne arvæv i disse organer, hvilket måske kan lede til nedsat frugtbarhed (17). Celleforsøg har vist, at når man inkuberer sædceller med Chlamydia ses en signifikant reduktion i antallet af bevægelige sædceller og øget forekomst af sædcelledød (17, 18). Infektion med gonokokker medfører infektion i urinrøret og fører sjældent til infektion i testikler/bitestikler. Gonorré kan føre til arvæv i urinrøret og dermed til nedsat frugtbarhed pga. vanskelig passage for sædcellerne (17).

Effekt af screeningsindsatser for klamydia

World Health Organisation (WHO) har udarbejdet en række kriterier for, hvornår det kan være hensigtsmæssigt at screene for en sygdom. Blandt andet skal sygdommen være en betydende sygdom, der skal eksistere en test, der kan identificere de syge, og som er acceptabel for befolkningen, og udgifterne til screening skal balancere med udgifterne til sygdomsbehandling. Ifølge Østergaard et al. (19) opfylder klamydia WHO-kriterierne for, hvornår en screeningindsats kan være relevant, men der er ikke evidens for at anbefale screening. Der er fortsat behov for gode kontrollerede studier af langtidseffekterne af klamydiascreening med henblik på blandt andet forekomsten af klamydia og skader på æggeledere og forekomsten af infertilitet (7).

I den seneste rapport om klamydiakontrol i Europa fra European Centre for Disease Prevention and Control (7) er beskrevet i alt fire randomiserede, kontrollerede studier, heraf to danske (8, 19), vedrørende effekten af klamydiascreening på forekomsten af underlivsbetændelse. I alle fire studier undersøgte man forekomsten af underlivsbetændelse et år efter interventionen, og i alle fandt man en lavere forekomst af sygdommen i interventionsgruppen end i kontrolgruppen. Dog var effekten ikke signifikant i et omfattende dansk studie, hvor studiet var gennemført med en intervention med

hjemmetest for klamydia og en kontrolgruppe med den vanlige adgang til klamydiatest hos praktiserende læge og klinikker for kønssygdomme (19).

I et netop publiceret Cochrane systematisk review (20) konkluderedes, at screening for klamydiainfektion nedsætter forekomsten af underlivsbetændelse inden for det første år efter screening, mens der ikke er tilstrækkeligt med undersøgelser til at vise, om der er nogen effekt på forekomsten af infertilitet.

Yderligere blev interventionsundersøgelser om effekten af klamydiascreening på overførslen af smitte med klamydia undersøgt (7). Der blev identificeret i alt to ikke-randomiserede studier, hvor interventionerne foregik i mere almindeligt regi; hhv. med klamydiascreening på udvalgte skoler i USA (21) og et hollandsk studie med klamydiascreening i befolkningen (22). I det amerikanske studie fandt man efter fem screeningsrunder en lavere forekomst af Chlamydia-positive test i interventionsskolerne (21), mens man i det hollandske befolkningsstudie ikke kunne påvise en effekt af klamydiascreening på forekomsten af Chlamydia-positive prøver (22).

Forebyggelse af nedsat frugtbarhed i forhold til seksuelle overførte infektioner

Der er fortsat mangelfuld viden om, hvorvidt klamydiascreening i risikogrupper (f.eks. yngre, seksuelt aktive voksne) vil have en effekt med reduktion af forekomsten af klamydia og på længere sigt kunne medføre reduktion af forekomsten af følgetilstande som nedsat frugtbarhed. Aktuelt anbefales derfor:

- 1) et fortsat fokus på en konsekvent anvendelse af kondom (med ny partner) for at reducere risiko for seksuelt overførte infektioner
- 2) klamydiatest ved symptomer på infektion
- 3) partneropsporing og behandling ved positiv klamydiatest.

Opsamling

Sammenfattende kan både klamydia og gonoré medføre nedsat frugtbarhed. Hos kvinder øger klamydia risikoen for underlivsbetændelse, nedsat frugtbarhed, kroniske underlivssmerter og graviditet udenfor livmoderen. Det er rimeligt sikkert, at der blandt infertile kvinder og par er en sammenhæng mellem tilstedeværelse af tidligere klamydiainfektion og skade på æggelederne. Sammenfattende må det antages, at en reduktion i antallet af klamydiainfektioner hos kvinder kan nedsætte antallet af kvinder med skader på æggelederne. Klamydia hos mænd kan danne arvæv i btestikler og andre af de reproduktive organer, hvilket muligvis vil kunne lede til nedsat frugtbarhed. Primær forebyggelse med forebyggelsestiltag, der øger anvendelsen af kondom, er teoretisk det mest effektivt. Et Cochrane review har vist moderat evidens for, at screening for klamydia kan nedsætte hyppigheden af underlivsinfektion, men der er ikke lavet tilstrækkeligt med undersøgelser til at vise, om det også har en betydning for forekomsten af nedsat frugtbarhed.

Litteratur

1. van den Broeck IV, Sfetcu O, van der Sande MA et al. Changes in chlamydia control activities in Europe between 2007 and 2012: a cross-national survey. *Eur J Public Health* 2016;26:382-8.
2. Redmond SM, Alexander-Kisslig K, Woodhall SC et al. Genital Chlamydia prevalence in Europe and Non-European high income countries: systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* 2015;10:e0115753.
3. Statens Serum Institut. Klamydia 2014. EPI-NYT, uge 34 – 2015.
4. Sundhedsstyrelsen. Antallet af fundne klamydiatilfælde er på det hidtil højeste niveau. <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/nyheder/2016/antal-af-fundne-klamydiatilfaelde-er-paa-det-hidtil-hoejeste-niveau> (24. aug 2016).
5. Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger om forebyggelse, diagnose og behandling af seksuelt overførbare infektioner. København: Sundhedsstyrelsen, 2015.
6. Statens Serum Institut. Gonoré 2014. EPI-NYT, uge 40 – 2015.
7. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Chlamydia control in Europe: literature review. Stockholm: ECDC, 2014. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/chlamydia-control-europe.pdf> (25. sep 2016).
8. Østergaard L, Andersen B, Møller JK et al. Screening for klamydia med hjemmetest – en medicinsk teknologivurdering. København: Sundhedsstyrelsen, 2004.

9. Kavanagh K, Wallace LA, Robertson C et al. Estimation of the risk of tubal factor infertility associated with genital chlamydial infection in women: a statistical modelling study. *Int J Epidemiol* 2013;42:493-503.
10. Svenstrup HF, Fedder J, Kristoffersen SE et al. *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis*, and tubal factor infertility – a prospective cohort study. *Fertil Steril* 2008;90:513-20.
11. Davies B, Turner KME, Frølund M et al. Risk of reproductive complications following chlamydia testing: a population-based retrospective cohort study in Denmark. *Lancet Infect Dis* 2016;16:1057-64.
12. Keltz MD, Sauerbrun-Cutler MT, Durante MS et al. Positive *Chlamydia trachomatis* serology result in women seeking care for infertility is a negative prognosticator for intrauterine pregnancy. *Sex Transm Dis* 2013;40:842-5.
13. El Hakin EA, Epee M, Draycott T et al. Significance of positive *Chlamydia* serology in women with normal-looking Fallopian tubes. *Reprod Biomed Online* 2009;19:847-51.
14. Steiner AZ, Diamond MP, Legro RS et al, Reproductive Medicine Network. *Chlamydia trachomatis* immunoglobulin G3 seropositivity is a predictor of reproductive outcomes in infertile women with patent fallopian tubes. *Fertil Steril* 2015;104:1522-6.
15. Bakken IJ, Skjeldestad FE, Lydersen S et al. Births and ectopic pregnancies in a large cohort of women tested for *Chlamydia trachomatis*. *Sex Transm Dis* 2007;34:739-43.
16. Andersen B, Østergaard L, Puho E et al. Ectopic pregnancies and reproductive capacity after *Chlamydia trachomatis* positive and negative test results: a historical follow-up study. *J Sex Transm Dis* 2005;32:377-81.
17. Bachir BG, Jarvi K. Infectious, inflammatory, and immunological conditions resulting in male infertility. *Urol Clin N Am* 2014;41:67-81.
18. Eley A, Pacey AA, Galdiero M et al. Can *Chlamydia trachomatis* directly change your sperm? *Lancet Infect Dis* 2005;5:53-7.
19. Andersen B, van den Valkengod I, Sokolowski I et al. Impact of intensified testing for urogenital *Chlamydia trachomatis* infections: a randomized study with 9-year follow-up. *Sex Trans Infect* 2011;87:156-61.
20. Low N, Redmond S, Uusküla A et al. Screening for genital chlamydia infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;9:CD010866.
21. Cohen DA, Nsuami M, Martin DH et al. Repeated school-based screening for sexually transmitted diseases: a feasible strategy for reaching adolescents. *Pediatrics* 1999;104:1281-5.
22. van den Broeck IV, van Bergen JE, Brouwers EE et al. Effectiveness of yearly, register based screening for chlamydia in the Netherlands: controlled trial with randomised stepped wedge implementation. *BMJ* 2012;345:e4316.

3.4 ALDER

Sammenfatning

Det er veldokumenteret, at stigende alder i sig selv er en væsentlig risikofaktor for faldende frugtbarhed. Høj alder er især vigtig, når det gælder sandsynligheden for at opnå graviditet og fødsel af et raskt barn, når kvinden er over 35 år og manden over 40-45 år. Samtidig betyder en højere alder, at både mænd og kvinder har øget risiko for at have andre risikofaktorer for nedsat frugtbarhed. Derudover er der med stigende alder en stigende risiko for, at mænd og kvinder kan lide af andre sygdomme, der har betydning for nedsat frugtbarhed. Stigende alder hos både mænd og kvinder har ligeledes betydning for succesraten ved fertilitetsbehandling. Succesraten falder med stigende alder, og 39% af 35-40 årige kvinder i tidligere fertilitetsbehandling opnår ikke at få et barn inden for fem år efter påbegyndt behandling.

Det anbefales derfor, at der laves indsatser for at øge befolkningens viden om, at stigende alder er en væsentlig risikofaktor for nedsat frugtbarhed. At have kendskab til denne viden er en del af grundlaget for, at kvinder og mænd kan tage velinformerede beslutninger i forhold til deres ønsker om familiedannelse.

Indledning



Stigende alder har i sig selv betydning for frugtbarheden; særligt for kvinder, men også for mænd. Mange kvinder tager p-piller i 10-20 år, hvilket kan maskere sygdomme som endometriose og polycystisk ovarie-syndrom (PCOS), der kan have betydning for frugtbarheden. Når kvinderne ophører med at tage p-piller, opdager de derfor først i en sen alder, at de har en sygdom, der kan gøre det svært at blive gravid. Højere alder betyder også en stigende risiko for at have fået sygdomme, der kan nedsætte frugtbarheden, f.eks. kræftsygdomme

og behandlingen herfor (1). Endvidere betyder en højere alder, at andre risikofaktorer for nedsat frugtbarhed (f.eks. overvægt, rygning og påvirkning af hormonforstyrrende stoffer fra vores miljø) har været til stede igennem flere år, og dermed er den samlede belastning af alle risikofaktorerne større jo ældre man bliver. I det følgende beskrives alderens betydning for ægceller og sædceller, for frugtbarhed og tid til graviditet, for risiko for graviditetstab, samt alderens betydning for succesfuld fertilitetsbehandling.

Flere studier om frugtbarhed og alder er lavet på studiepopulationer tilbage i perioderne 1670-1830 (2) og 1880-1960 (3). I disse studier har forskerne haft adgang til data for en hel befolkningsgruppe vedrørende alle ægteskaber, fødsler og dødsfald. Undersøgelserne er gennemført i en tid, hvor befolkningen ikke havde adgang til moderne præventionsmidler, og undersøgelserne kan derfor anvendes til at beskrive den naturlige fertilitet (levendefødsler) i en befolkning. Med udgangspunkt i disse studier kan man f.eks. udregne den månedlige sandsynlighed for en graviditet, der fører til levendefødsel for de forskellige aldersgrupper af kvinder (3). Eller forskerne kan udregne, hvor stor en andel af kvinderne i de forskellige aldersgrupper, der efter et års forsøg har opnået en graviditet, som førte til levendefødsel (2). I nyere studier undersøger man ikke tid til levendefødsel, men tid til graviditet. Hovedparten af disse studier er baseret på kvinder, der har født (4). Studiepopulationerne omfatter således ikke de kvinder/par, der forsøger at få barn, men ikke er blevet gravide eller ikke har fuldført en graviditet frem til levendefødsel. Sådanne studier overvurderer således den reelle frugtbarhed i en befolkning.

→ FIGUR 6

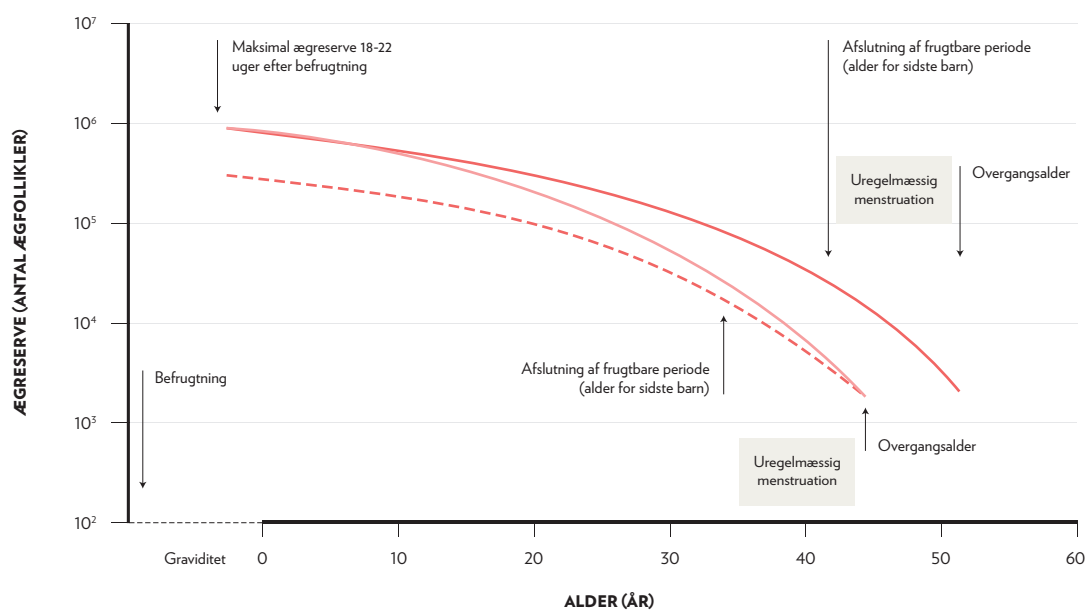
Antallet af ægfollikler i æggestokkene i forskellige livsstadier (6).

LIVSSTADIE	ANTAL ÆGFOLLIKLER	HENFALD AF ÆG	
FOSTERALDER (20 UGER)	7×10^6		
FØDSEL	1×10^6		ÆGLØSNING
PUBERTET	300.000		
FØR OVERGANGSALDER	<1000		
OVERGANGSALDER	0	400 - 500	

→ FIGUR 7

Faldende ægreserve med alderen (10).

- NORMALT HENFALD AF ÆGRESERVE MED KVINDENS ALDER
- - - HURTIGERE HENFALD AF ÆGRESERVE
- LAVERE ÆGRESERVE INDEN FØDSELEN



Ægceller

Kvindens alder er en af de vigtigste faktorer af betydning for hendes frugtbarhed, som falder med stigende alder. Den faldende frugtbarhed skyldes primært, at æggene antal bliver mindre, samt at kvaliteten af æggene bliver dårligere (5).

Kvindens æg bliver anlagt i fosterstadiet som umodne æg (follikler) i æggestokken (se Figur 6). I fostertilstanden er der omkring syv millioner umodne æg. Ved pigens fødsel er dette antal faldet til en million, da resten er gået til grunde. Kun 400-500 æg bliver løsnet før overgangsalderen, der gennemsnitligt indtræder ved 51-års alderen (6).

Kvaliteten af æggene afgøres bl.a. ved kromosomanlæggen. Ved stigende alder ser man en stigende andel af æggene med unormale kromosomantal, også kaldet aneuploidi (7). Unormale kromosomantal ses i 10% af ægcellerne hos 35-årige kvinder. Denne andel stiger til 30% hos 40-årige, 40% hos 43-årige og op imod 100% hos kvinder over 45 år (8).

Kvindens menstruationscyklus bliver uregelmæssig ca. seks år før overgangsalderen. Allerede 4-7 år inden da er frugtbarheden faldende (se Figur 7). For tidlig overgangsalder ses hos 10% af kvinder på 45 år, 1% hos kvinder på 40 og 0,1% hos kvinder på 30 år. Dette kan skyldes et accelereret tab af umodne æg eller en mindre ægreserve ved fødslen (9).

Sædceller

Mænds stigende alder påvirker deres frugtbarhed på flere planer. For mænd er en alder over 40-45 år sammenhængende med risiko for nedsat frugtbarhed (11). Der er med stigende alder en ændring i mandens reproduktive hormoner, forandret seksuel funktion, ændrede testes og udseende af sæden, DNA-ændringer, risiko for unormale

kromosomantal i sæd, længere tid til graviditet, øget risiko for graviditetstab og for sygdomme hos barnet (11).

Med stigende alder falder testosteronniveauet, og sexlysten bliver mindre (11). Herudover er der større forekomst af seksuel dysfunktion (12). I testes ændres vævets udseende, og der ses et reduceret antal Sertoli-, Leydig- og kimceller, som er væv, der producerer hormoner og sædceller (13). Flere studier har ligeledes vist ændringer i sædparametrene ift. volumen, sædbevægelighed og udseende (11, 13). Årsagen er formentlig nedsat funktion af sædblæren, prostata og testiklerne.

Sædcellernes DNA og kromosomantal ændres ligeledes med alderen. Der ses en højere frekvens af genetiske forandringer og kromosomanomalier (14). Det skyldes sandsynligvis de mange celledelinger af de mandlige kønsceller. Kvindens ægceller har maksimalt delt sig 22 gange i løbet af deres reproduktive alder, mens har kønsceller hos 50-årige mænd har delt sig 840 gange. Hver deling kan forårsage en DNA-ændring og -mutation (15).

Studierne vedrørende unormalt kromosomantal og mænds alder viser modstridende resultater. Dog er der evidens for, at trisomi 21, også kaldet Downs syndrom, hænger sammen med mandens alder. Et studie af 3.419 amerikanske børn med trisomi 21 viste en klar sammenhæng af forekomsten af syndromet med mandens stigende alder, når kvinden var over 35 år. Hos kvinder på 40 år eller ældre, var mandens alder den formodede årsag til 50% af tilfældene (16). Hos kvinder under 35 år kunne man ikke finde en sammenhæng med mandens alder.

Frugtbarhed og tid til graviditet

Fekundabilitet er sandsynligheden for at opnå en graviditet i en enkelt menstruationscyklus for et par, der er seksuelt aktive og ikke anvender

prævention. Studier med kvinder, der har født, har vist, at sandsynligheden for graviditet er ca. 25% i en menstruationscyklus for kvinder under 35-40 år (17). Der er kun få prospektive studier, hvor man over tid har fulgt en kohorte af par, der forsøger at blive gravide. Sammenfattende viser kohorteundersøgelserne, at 82-88% af parrene har opnået graviditet inden for et år (4). Når man ser på andelen, der har opnået graviditet i løbet af 12 måneder, i forhold til de deltagende kvinders gennemsnitsalder, er der ikke store forskelle. I et studie, hvor kvindernes gennemsnitsalder var 22 år (interval 14-42 år) opnåede 87% graviditet i løbet af et år (18). I studier, hvor kvinderne i gennemsnit var 29-30 år, opnåede hhv. 88% (interval 20-34 år (19)), 87% (interval 19-40 år (20)), 81% (interval 18-39 år (21)) og 79% (interval 22-35 år (22)) graviditet. Det er ikke muligt ud fra

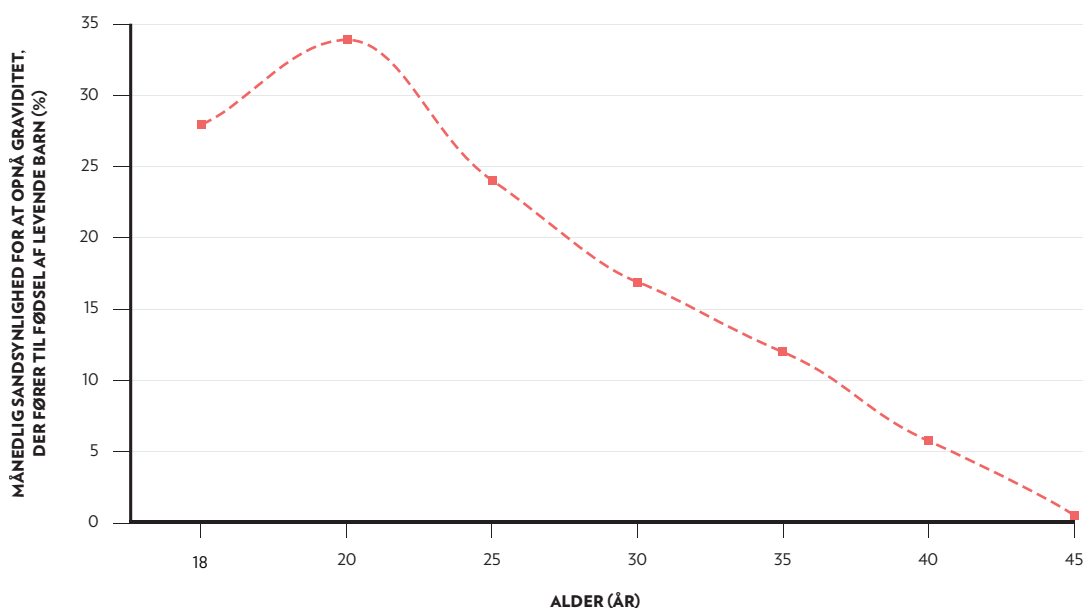
data i artiklerne at se, hvor stor en andel 35+-årige kvinder med forventet nedsat frugtbarhed udgjorde af studiepopulationerne.

Demograferne Larsen & Yan (3) har beregnet den månedlige sandsynlighed for at opnå en graviditet, der førte til levendefødt barn (se figur 8). Beregningerne er baseret på en befolkningsgruppe af hutteritter i perioden 1880-1960. Hutteritterne er en kristen sekt, der ikke tillader brug af prævention. Ved 25-års alderen er den månedlige sandsynlighed for levendefødsel 24%, og ved 35-års alderen er den halveret til 12%.

Leridon (2) har gennemført et lignende demografisk studie baseret på en historisk befolkningsgruppe i perioden 1670-1830. I dette studie er der beregnet sandsynligheden for graviditet, som fører

→ FIGUR 8

Den månedlige sandsynlighed for at opnå en graviditet, der fører til fødsel af levende barn i forhold til kvindens alder. Kurve baseret på demograferne Larsen & Yans historiske kohorte (3).



til et levendefødt barn efter op til et års forsøg. Efter et år havde 75% af de 30-årige kvinder opnået en graviditet, der førte til levendefødsel, 66% af de 35-årige og 44% af de 40-årige.

Flere studier viser, at også mænds alder har indflydelse på et pars sandsynlighed for at blive gravide samt har betydning for, hvor lang tid det tager (tid til graviditet). I disse studier er analyserne kontrolleret for betydningen af kvindens alder. Et stort prospektivt britisk studie omfattende 8.515 kvinder med planlagte graviditeter viste, at sandsynligheden for at opnå en graviditet var 50% lavere blandt mænd, der var ældre end 34 år end blandt mænd, der var yngre end 25 år (23).

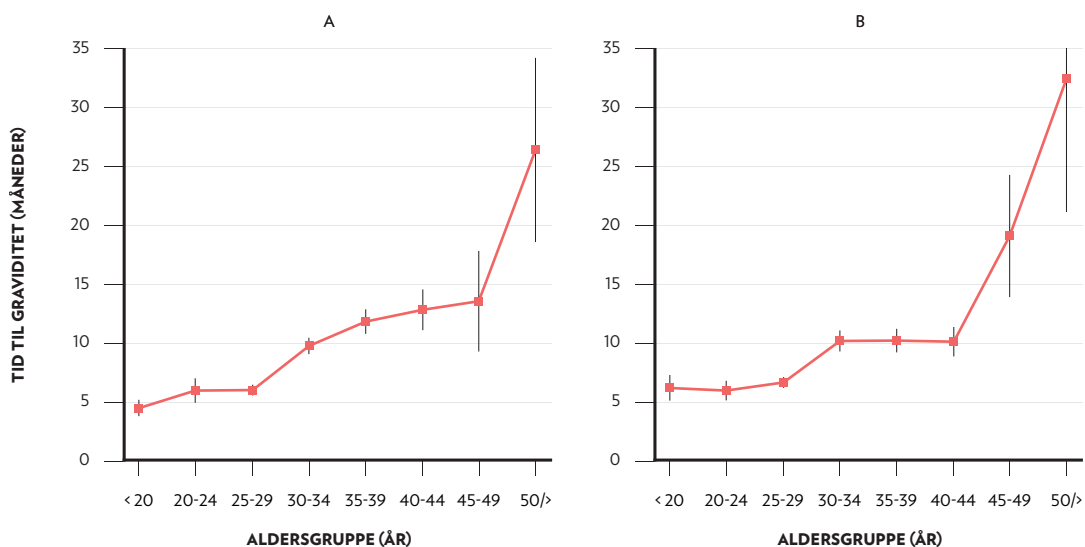
I et andet britisk studie med 2.112 gravide par fandt man, at mænd som var ældre end 45 år, havde en fire-fem gange øget risiko for tid til graviditet længere end 12 måneder i forhold til mænd, der var yngre end 25 år (se Figur 9) (24).

Med hensyn til mandens alder og graviditetsrate, risiko for graviditetstab og sandsynligheden for levendefødsel, er litteraturen inkonklusiv.

I en nyligt publiceret systematisk forskningsoversigt af 12.538 kvinder, der modtog ægdonation, kunne man ikke finde en sammenhæng mellem sandsynligheden for graviditet og mandens alder (25). I et andet studie vedrørende 46.078 kvinder, der anvendte donorsæd i forbindelse med insemination (38.974 kvinder) og in vitro-fertilisering (IVF) (7.104 kvinder), kunne man ikke finde nogen sammenhæng mellem antal levendefødsler og sæddonors alder (26). Donorsæd er sæd af god kvalitet, og i studier omfattende behandling med donorsæd går forskerne ud fra, at kvinden ikke har andre risikofaktorer af betydning for sandsynligheden for at opnå graviditet.

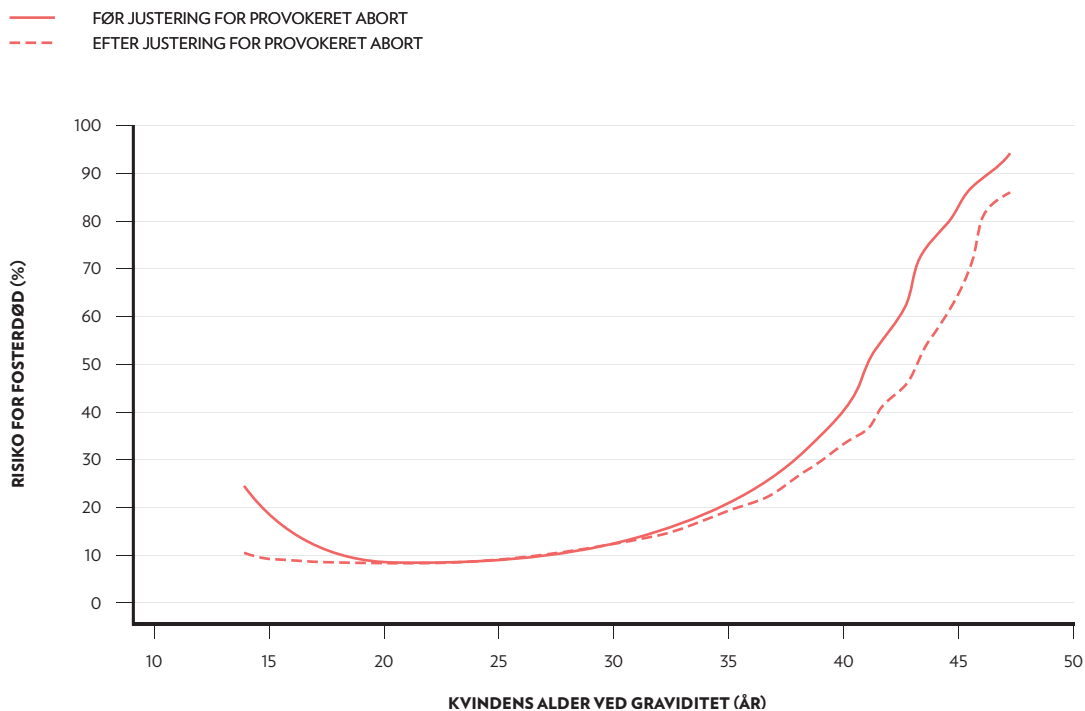
→ FIGUR 9

Effekten af mænds alder i forhold til tid til graviditet. (A) alder ved befrugtning. (B) alder ved start på forsøg på graviditet. Værdien i hver figur repræsenterer gennemsnittet for tid til graviditet i aldersgrupperne. Intervallerne angiver standardafvigelsen (24).



→ FIGUR 10

Risiko for fosterdød (graviditetstab, graviditet uden for livmoderen, dødfødsel) i forhold til kvindens alder (27).

**Graviditetstab**

Risikoen for graviditetstab øges med stigende kvindealder. Det skyldes overvejende, at den hyppigste enkeltårsag til graviditetstab er kromosomfejl i æg- og sædceller, og disse kromosomfejl stiger med stigende alder. Frem til 30-års alderen er risikoen for graviditetstab ca. 10%, i 35-års alderen er den 20% og i 40-års alderen 40% (27). Figur 10 viser risiko for fosterdød, som her omfatter graviditetstab, graviditeter uden for livmoderen og dødfødsel. Graviditetstab omfattede i studiet 80% af de registrerede tilfælde af fosterdød (27).

Der er også en sammenhæng mellem risikoen for graviditetstab og mandens alder, når den kvindelige partner er ældre end 34 år. I en retrospektiv fransk undersøgelse af 3.174 kvinder fandt man, at

hvis kvinden var ældre end 34 år, og manden var ældre end 39 år, var risikoen for fostertab næsten seks gange så stor, som hvis parrene var i alderen 20-29 år (28). I et andet prospektivt studie med 5.121 amerikanske kvinder fandt man, at risikoen for graviditetstab hos mænd over 34 år var knap 30% procent højere end hos mænd, der var yngre end 35 år (29).

Resultater efter fertilitetsbehandling

Kvindens alder har stor betydning for sandsynligheden for at opnå en levendefødsel efter fertilitetsbehandling. Sandsynligheden mindskes til halvdelen eller derunder, når kvinden er 40 år eller ældre. Ved fertilitetsbehandling med IVF og lignende metoder er sandsynligheden for at opnå en graviditet, der fører til levendefødt barn,

20-25% pr. behandlingsforsøg, hvis kvinden er yngre end 40 år og falder til ca. 10%, hvis hun er 40 år eller ældre. Hvis behandlingen er inseminationer, er sandsynligheden for en levendefødsel pr. behandlingsforsøg 13-14% blandt kvinder, som er yngre end 40 år, og 5% blandt kvinder, som er 40 år eller ældre (39).

I en dansk kohorteundersøgelse fra 2000 fulgte forskerne igennem fem år 1.338 par. fra de påbegyndte fertilitetsbehandling ved en offentlig fertilitetsklinik. Hvis kvinden var yngre end 35 år, når parret påbegyndte behandling, havde 75% opnået mindst en levendefødsel, men hvis kvinden derimod var 35 år eller ældre ved første behandling opnåede kun 52% at få mindst et barn (31). Undersøgelsen omfattede alle levendefødsler, uanset om de var med eller uden forudgående fertilitetsbehandling. I en senere, tilsvarende registerbaseret undersøgelse, som omfattede 19.884 kvinder i fertilitetsbehandling i perioden 1997-2010, fandt forskerne, at fem år efter påbegyndelse af fertilitetsbehandlingen havde 80% af de kvinder, der var yngre end 35 år, opnået en fødsel, 61% af de 35-40 årige og 26% af kvinderne ældre end 40 år (32). Det er altså således meget tydeligt påvist, at der er en stærk sammenhæng mellem at opnå en levendefødsel, efter kvinden tidligere har påbegyndt fertilitetsbehandling, og kvindens alder ved påbegyndelse af behandlingen. Med andre ord opnår 39% af de 35-40 årige kvinder og 74% af kvinderne over 40 år ikke at få et barn.

Et demografisk studie med beregninger baseret på historiske fødselsmønstre (1670-1830) i Frankrig har vist, at IVF-behandling kun kan kompensere for halvdelen af de manglende fødsler, hvis påbegyndelse af familiedannelsen udskydes fra kvinderne er 30 til 35 år og for færre end 30% af fødslerne, hvis udskydelsen er fra 35 til 40 år (2).

Samlet understreger disse studier, at fertilitetsbehandling ikke altid fører til, at patienterne opnår at blive forældre. Fertilitetsbehandlingen kan således ikke kompensere for den lavere frugtbarhed, der følger med særligt kvindens stigende alder.

Ønsker om antal børn

Leridon & Slama (2008) (33) påviste i et studie baseret på 100.000 kvinder i Frankrig og en fødselskohorte fra 1968, at hvis kvinder udskød for søget på at få første barn fra de var i gennemsnit 25 år, til de var i gennemsnit 31 år, steg andelen af ufrivillig barnløshed fra 10% til 16%, og andelen af kvinder med færre børn end ønsket steg fra 15% til 24%. Forlænget tid til graviditet i forbindelse med første barn har betydning for sandsynligheden for at opnå andet og tredje barn blandt dem, der ønsker sig flere børn. Et engelsk studie viste, at blandt dem, der ønskede sig barn nummer to eller tre og med forlænget tid til graviditet ved første barn, var risikoen for ikke at opnå at få barn nummer to eller tre stor (34). Habbema et al. (35) har beregnet, hvornår et par senest skal begynde at få barn i forhold til kvindens alder, hvis der ikke er andre kendte faktorer forbundet med nedsat frugtbarhed som f.eks. forringet sædkvalitet. Beregningerne er gennemført i forhold til med hvilken sikkerhed kvinden/parret ønsker sig barn/børn (90%, 75% eller 50%), i forhold til hvor mange børn kvinden/parret ønsker sig (1, 2 eller 3), og i forhold til om kvinden/parret ønsker at gøre brug af fertilitetsbehandling eller ej. Beregninger viser, at hvis kvinden/parret med 90% sikkerhed ønsker sig to børn, skal kvinden/parret senest begynde at prøve at få barn, når kvinden er 27 år, hvis der ikke ønskes brug af fertilitetsbehandling og senest ved kvindealder 31 år, hvis fertilitetsbehandling accepteres som mulighed (se Tabel 2).

→ **TABEL 2**

Tabellen viser den maksimale alder for kvinden ved påbegyndelse af forsøg på at få barn ift. hvis kvinden/parret ønsker en sikkerhed på hhv. 50%, 75% og 90% for at opnå det ønskede antal barn/børn, og i forhold til om kvinden/parret betragter IVF-behandling som en mulighed eller ej. Det forudsættes i beregningen, at kvinden/parret ikke har andre risikofaktorer for nedsat frugtbarhed som f.eks. forringet sædkvalitet (35).

**GRAD AF SIKKERHED FOR AT OPNÅ
ØNSKET ANTAL BARN/BØRN**
1 BARN**2 BØRN****3 BØRN****UDEN BRUG AF ASSISTERET BEFRUGTNING**

50 %	41	38	35
75 %	37	34	31
90 %	32	27	23

MED BRUG AF ASSISTERET BEFRUGTNING

50 %	42	39	36
75 %	39	35	33
90 %	35	31	28

Opsamling

Sammenfattende har stigende alder en væsentlig betydning for faldende evne til at opnå graviditet og stigende risiko for graviditetstab. Kvinders frugtbarhed er let faldende fra slut 20'erne og markant faldende fra 35-års alderen, mens mænds frugtbarhed bliver mindre påvirket af stigende alder. Dog er der længere tid til graviditet og øget risiko for graviditetstab, hvis manden er ældre end 40-45 år. Fertilitetsbehandling kan ikke kompensere for alderens betydning for faldende frugtbarhed. 39% af par i fertilitetsbehandling har ikke opnået

at få et barn inden for fem år efter påbegyndt fertilitetsbehandling, hvis kvinden er 35-40 år ved påbegyndelse af fertilitetsbehandlingen, mens andelen uden levendefødt barn stiger til 74%, hvis kvinden er over 40 år. Hvis kvinder/par først begynder at prøve på at få barn, når kvinden er i midt 30'erne, er der en større sandsynlighed for enten slet ikke at få barn, også selvom man anvender fertilitetsbehandling, eller at kvinden/parret får færre børn end ønsket

Litteratur

1. Schmidt L, Sobotka T, Bentzen JG et al. Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood. *Hum Reprod Update* 2012;18:29-43.
2. Leridon H. Can assisted reproductive technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. *Hum Reprod* 2004;19:1548-53.
3. Larsen U, Yan S. The age pattern of fecundability: an analysis of French Canadian and Hutterite birth histories. *Soc Biol* 2000;47:34-50.
4. Skakkebaek NE, Raipert-De Meyts E, Buck Louis GM et al. Male reproductive disorders and fertility trends: influences of environment and genetic susceptibility. *Physiol Rev* 2016;96:55-87.
5. Broekmans FJ, Knauff EA, te Velde ER et al. Female reproductive ageing: current knowledge and future trends. *Trends Endocrinol Metab* 2007;18:58-65.
6. Persani L, Rossetti R, Cacciatore C. Genes involved in human premature ovarian failure. *J Mol Endocrinol* 2010;45:257-79.
7. Wang YA, Healy D, Black D et al. Age-specific success rate for women undertaking their first assisted reproduction technology treatment using their own oocytes in Australia, 2002-2005. *Hum Reprod* 2008;23:1633-8.
8. Liu K, Case A. Advanced reproductive age and fertility. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:1165-75.
9. Alviggi C, Humaidan P, Howles CM et al. Biological versus chronological ovarian age: implications for assisted reproductive technology. *Reprod Biol Endocrinol* 2009;7:101.
10. Richardson MC, Guo M, Fauser BC, Macklon NS. Environmental and developmental origins of ovarian reserve. *Hum Reprod Update* 2014;20:353-69.
11. Sartorius GA, Nieschlag E. Paternal age and reproduction. *Hum Reprod Update* 2010;16:65-79.
12. Mirone V, Ricci E, Gentile V, Basile Fasolo C et al. Determinants of erectile dysfunction risk in a large series of Italian men attending andrology clinics. *Eur Urol* 2004;45:87-91.
13. Kuhnert B, Nieschlag E. Reproductive functions of the ageing male. *Hum Reprod Update* 2004;10:327-39.
14. Thacker PD. Biological clock ticks for men, too: genetic defects linked to sperm of older fathers. *JAMA* 2004;291:1683-5.
15. Crow JF. The origins, patterns and implications of human spontaneous mutation. *Nat Rev Genet* 2000;1:40-7.
16. Fisch H, Hyun G, Golden R et al. The influence of paternal age on down syndrome. *J Urol* 2003;169:2275-8.
17. Wilcox AJ. Fertility and pregnancy. An epidemiologic perspective. Oxford: Oxford University Press, 2010.

18. Issa Y, Sallmén M, Nijem K et al. Fecundability among newly married couples in agricultural villages in Palestine: a prospective study. *Hum Reprod* 2010;25:2132-8.
19. Buck LGM, Dmochowski J, Lynch C et al. Polychlorinated biphenyl serum concentrations, lifestyle and time-to-pregnancy. *Hum Reprod* 2009;24:451-8.
20. Buck LGM, Sundaram R, Schisterman E et al. Heavy metals and couple fecundity, the LIFE study. *Chemosphere* 2012;87:1201-7.
21. Florack EIM, Zielhuis GA, Rolland R. Cigarette smoking, alcohol consumption, and caffeine intake and fecundability. *Preventive Med* 1994;23:175-80.
22. Elish NJ, Saboda K, O'Connor J et al. A prospective study of early pregnancy loss. *Hum Reprod* 1996;11:406-12.
23. Ford WC, North K, Taylor H et al. Increasing paternal age is associated with delayed conception in a large population of fertile couples: evidence for declining fecundity in older men. The ALSPAC Study Team (Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood). *Hum Reprod* 2000;15:1703-8.
24. Hassan MA, Killick SR. Effect of male age on fertility: evidence for the decline in male fertility with increasing age. *Fertil Steril* 2003;79(suppl 3):1520-7.
25. Sagi-Dain L, Sagi S, Dirnfeld M. Effect of paternal age on reproductive outcomes in oocyte donation model: a systematic review. *Fertil Steril* 2015;104:857-65.
26. Ghuman NK, Mair E, Pearce K et al. Does age of the sperm donor influence live birth outcome in assisted reproduction? *Hum Reprod* 2016;31:582-90.
27. Nybo Andersen AM, Wohlfart J, Christens P et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000;320:1708-12.
28. de La Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age ≥ 40 years: an important risk factor for infertility. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(4):901-5.
29. Slama R, Bouyer J, Windham G et al. Influence of paternal age on the risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 2005;161:816-23.
30. Dansk Fertilitetsselskab. Årsrapporter. http://www.fertilitetsselskab.dk/index.php?option=com_content&view=article&id=49&Itemid=57 (6. okt 2016).
31. Pinborg A, Hougaard CO, Nyboe Andersen A et al. Prospective longitudinal cohort study in cumulative 5-year delivery and adoption rates among 1338 couples initiating infertility treatment. *Hum Reprod* 2009;24:991-9.
32. Malchau S, Loft A, Henningsen AA et al. Long-term prognosis of live birth after ART, intrauterine insemination and spontaneous conceptions in women initiating treatment with homologous gametes – A Danish national cohort study. Abstract. 33rd Annual Meeting, European Society of Human Reproduction and Embryology, Helsinki, 2016.

- 33. Leridon H, Slama R. The impact of a decline in fecundity and of pregnancy postponement on final number of children and demand for assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2008;23:1313-9.
- 34. Joffe M, Key J, Best N et al. The role of biological fertility in predicting family size. *Hum Reprod* 2009;24:1999-2006.
- 35. Habbema JDF, Eijkemans MJC, Leridon H et al. Realizing a desired family size: when should couples start? *Hum Reprod* 2015;30:2215-21.

3.5 TOBAKSRYGNING OG FOSTERETS UDSÆTTELSE FOR TOBAKSRYGNING

Sammenfatning

Tobaksrygning indeholder mere end 4.000 forskellige skadelige stoffer og er årsag eller medvirkende til mange sygdomme. Det er veldokumenteret, at rygning og udsættelse for passiv rygning øger tiden til graviditet, risikoen for nedsat frugtbarhed og graviditetstab samt nedsætter sædkvaliteten. Derudover er der nogen evidens for, at moderens rygning under graviditeten kan reducere antallet af æg eller sædceller hos fosteret og nedsætte derved fosterets kommende frugtbarhed. Der er derfor behov for at rådgive om disse risici. Kvinder og par, der forsøger at opnå graviditet, anbefales rygestop for at øge deres sandsynlighed for graviditet samt frugtbarheden for fremtidige generationer.

Indledning

Tobaksrøg indeholder ca. 4000 forskellige stoffer. Bl.a. nikotin, som er en stærkt vanedannende nervegift, kulilte, som blokerer blodets iltoxygen, tjærekonkondensat, som er kræftfremkaldende, samt andre slimhindeirriterende stoffer. Herudover forekommer andre kræftfremkaldende sporstoffer, tungmetaller og svampemidler. Rygere har en øget risiko for udvikling af en lang række sygdomme. Rygning er en af de vigtigste medvirkende årsager til hjerte-kar-sygdomme, kræft og alvorlige lunge- og luftvejssygdomme. Rygning kan desuden forværre eksisterende sygdomme. Rygning kan relateres til 13.000-14.000 dødsfald om året, hvilket svarer til næsten hvert fjerde dødsfald i Danmark. Rygning er den enkeltfaktor, der er årsag til flest dødsfald og tabte gode leveår i Danmark. Andelen af rygere i Danmark falder og ligger nu på niveau med andelen i Norge og Finland, mens den er noget højere end Sverige og Island. Samlet set ryger 21,6 % af den voksne befolkning ifølge den seneste nationale sundhedsprofil (1).

Kvinder

Rygnings skadelige effekter på frugtbarhed og fertilitet er over de seneste år blevet dokumenteret i store undersøgelser. De negative effekter er forårsaget af tobakkens giftstoffer, der kan have indflydelse på fertiliteten ved at påvirke udviklingen af æg og dannelsen af kønshormoner, transporten af det befrugtede æg og det befrugtede ægs evne til at sætte sig fast i livmoderen (via påvirkning af blodkardannelse, blodgennemstrømningen og væksten af livmoderslimhinden) (2). Ydermere kan giftstoffer reducere alderen for naturlig menopause ved at sænke niveauet af cirkulerende østrogen via en hæmmet syntese og hormonforstyrrelser (3), og dermed afkortes det tidsvindue, hvor en kvinde kan opnå graviditet.

I to store retrospektive studier fra hhv. Europa og USA har man fundet en dosis-responsafhængig sammenhæng mellem rygning og tid til graviditet (4, 5). I det europæiske studie var der inkluderet 4.000 par delt i to grupper: en gruppe, hvor deltagerne var gravide, og en gruppe af ikkegravide. I begge grupper var der en dosis-respons-sammenhæng mellem rygning og forlænget tid til graviditet (4). I det amerikanske studie fandt man ligeledes blandt 6.316 kvinder en sammenhæng mellem antal daglige cigaretter og forlænget tid til graviditet (5). I Women's Health Initiative Observational Study med 93.676 kvinder i alderen 50-79 år undersøgte man også sammenhængen mellem rygning og infertilitet samt rygning og alder for menopause. Infertilitet var hyppigere, ligesom risikoen for tidligere overgangsalder var øget, blandt aktive rygere sammenlignet med ikke-rygere. Gennemsnitlig menopausealder for rygere var 21,7 måneder lavere (47,6 år) end blandt ikke-rygere, hvor den var 49,4 år. Ikke-rygende kvinder, som var udsat for passiv rygning, havde også en øget risiko for infertilitet, og de gik i menopause 13 måneder før ikke-rygende kvinder (3).

Det er veldokumenteret, at rygning i graviditeten øger risikoen for graviditetstab (6, 7). Passiv rygningssammenhæng med graviditetstab er derimod ikke entydig. I fem studier har man påvist, at passiv rygning ikke øger risikoen for graviditetstab (8-12). Disse studier er baseret på selvrapportering, og i ingen af studierne er passiv rygning opgjort som livstidseksponering. I to studier, hvor passiv rygning er opgjort som livstidseksponering, ses en sammenhæng mellem passiv rygning og graviditetstab (13, 14). I modsætning til disse studier er der baseret på historiske data fra 80.762 kvinder fra the Women's Health Initiative Observational Study vist en klar sammenhæng mellem at være aktiv ryger i den reproduktive alder og risiko for et eller flere graviditetstab sammenlignet med kvinder, der aldrig har røget. Tilsvarende ses, at passiv rygning øger risikoen for et eller flere graviditetstab i forhold til risikoen hos kvinder, der ikke har været udsat for passiv rygning (15).

Mænd

I mange undersøgelser har man set på sammenhængen mellem rygning og sædkvalitet (16), men resultaterne har været modstridende. I to metaanalyser fandt man i begge nedsat sædkvalitet blandt rygere (17, 18) og konkluderede, at årsagen til, at man kun i få enkeltstudier kunne finde denne sammenhæng var at undersøgelserne, der indgik i metaanalysen, generelt inkluderede for få mænd og dermed ikke havde den nødvendige styrke enkeltvis til at finde en sammenhæng. Mænd, der ryger, har ofte også mødre, der ryger, og derfor kan det være vanskeligt at bestemme den skadelige effekt af nuværende rygning, da effekten kan skyldes udsættelse for rygning allerede som foster. I en dansk undersøgelse med 3.486 unge mænd adskiltes effekterne, og det blev fundet, at udsættelse for rygning som foster var sammenhængende med nedsat sædkvalitet, men at den skadelige effekt var mere udtalt, hvis manden selv røg (19).

Udsættelse for rygning som foster

Rygning har betydning for antallet af æg anlæg i pigefosters æggestokke (20, 21). I et dansk studie undersøgte man 24 fostre fra kvinder, der har fået foretaget abort indenfor de første 12 uger af graviditeten. Studiet viste, at fostrene fra de kvinder, der havde røget, havde 41% færre kønsceller end fostrene fra de kvinder, der ikke røg (21). I tidligere studier har man påvist samme nedsatte frugtbarhed hos børn, der er født af rygende mødre (22-24).

I flere studier (gennemgået af Virtanen et al. (25)) har man fundet sammenhæng mellem moderens rygning i graviditeten og sædkvalitet hos hendes søn, i nogle dog kun, hvis moderen røg mere end ti cigaretter dagligt (26, 27). I en undersøgelse med 1.770 unge mænd fra seks nordeuropæiske lande, havde mænd, hvis moderen røg under graviditeten, 20% dårligere sædkoncentration og 1,2 ml mindre testikelstørrelse end mænd, hvis mødre ikke røg i graviditeten (28). Oplysningerne om moderens rygning i graviditeten blev indhentet samtidigt med sædprøven, og det kan diskuteres, om mødrene kan huske 20 år tilbage. Mødrene blev imidlertid også spurgt om deres søns fødselsvægt, og mødrene, der oplyste, at de røg i graviditeten, fødte drenge, der i gennemsnit vejede 265 g mindre end mødre, der ikke røg i graviditeten, hvilket peger på, at oplysningerne er valide. I en anden dansk undersøgelse med 347 unge mænd fandtes oplysninger om rygning i graviditeten gemt fra 20 år tidligere. Også i denne undersøgelse var der sammenhæng mellem moderens rygning i graviditeten og nedsat sædkoncentration hos hendes søn.

Opsamling

Det er veldokumenteret at rygning og udsættelse for passiv rygning øger tiden til graviditet, risikoen for nedsat frugtbarhed og graviditetstab samt nedsætter sædkvaliteten. Også moderens rygning under graviditeten ser ud til at kunne reducere antallet af fosteræg eller sædceller og nedsætter derved også fosterets kommende frugtbarhed.

Litteratur

1. Christensen AI, Davidsen M, Ekholm O et al. Danskernes Sundhed – Den Nationale Sundhedsprofil 2013. Sundhedsstyrelsen. København: Sundhedsstyrelsen, 2014.
2. Dechanet C, Anahory T, Mathieu Daude JC et al. Effects of cigarette smoking on reproduction. Hum Reprod Update 2011;17:76-95.
3. Hyland A, Tindle HA, Manson JE et al. Associations between lifetime tobacco exposure with infertility and age at natural menopause: the Women's Health Initiative Observational Study. Tob Control 14. dec 2015 (epub ahead of print).
4. Bolumar F, Olsen J, Boldsen J. The European Study Group on Infertility and Subfecundity. Smoking reduces fecundity: a European multicenter study on infertility and subfecundity. Am J Epidemiol 1996;143:578-87.
5. Hull MG, North K, Taylor H et al, The Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Study Team. Delayed conception and active and passive smoking. Fertil Steril 2000;74:725-33.
6. Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. Nicotine Tob Res 2004;6:S125-40.
7. Rogers JM, Lippert LG, Gai F. Non-natural amino acid fluorophores for one- and two-step fluorescence resonance energy transfer applications. Anal Biochem 2010;399:182-9.

8. Ahlborg G, Bodin L. Tobacco smoke exposure and pregnancy outcome among working women. A prospective study at prenatal care centers in Orebro County, Sweden. *Am J Epidemiol* 1991;133:338-47.
9. Windham GC, von Behren J, Waller K et al. Exposure to environmental and mainstream tobacco smoke and risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 1999;149:243-7.
10. Windham GC, Swan SH, Fenster L. Parental cigarette smoking and the risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 1992;135:1394-403.
11. Nakamura MU, Alexandre SM, Kuhn dos Santos JF et al. Obstetric and perinatal effects of active and/or passive smoking during pregnancy. *Sao Paulo Med J* 2004;122:94-8.
12. George L, Granath F, Johansson AL et al. Environmental tobacco smoke and risk of spontaneous abortion. *Epidemiology* 2006;17:500-5.
13. Venners SA, Wang X, Chen C et al. Paternal smoking and pregnancy loss: a prospective study using a biomarker of pregnancy. *Am J Epidemiol* 2004;159:993-1001.
14. Meeker JD, Missmer SA, Vitonis AF et al. Risk of spontaneous abortion in women with childhood exposure to parental cigarette smoke. *Am J Epidemiol* 2007;166:571-5.
15. Hyland A, Piazza KM, Hovey KM et al. Associations of lifetime active and passive smoking with spontaneous abortion, stillbirth and tubal ectopic pregnancy: a cross-sectional analysis of historical data from the Women's Health Initiative. *Tob Control* 2015;24:328-35.
16. Harlev A, Agarwal A, Gunes SO et al. Smoking and male infertility: an evidence-based review. *World J Mens Health* 2015;33:143-60.
17. Li Y, Lin H, Li Y et al. Association between socio-psycho-behavioral factors and male semen quality: systematic review and meta-analyses. *Fertil Steril* 2011;95:116-23.
18. Vine MF, Margolin BH, Morrison HI et al. Cigarette smoking and sperm density: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1994;61:35-43.
19. Ravnborg TL, Jensen TK, Andersson AM et al. Prenatal and adult exposures to smoking are associated with adverse effects on reproductive hormones, semen quality, final height and body mass index. *Hum Reprod* 2011;26:1000-11.
20. Lutterodt G, Basnet M, Foppen JW et al. Determining minimum sticking efficiencies of six environmental *Escherichia coli* isolates. *J contaminant hydrology* 2009;110:110-7.
21. Mamsen LS, Lutterodt MC, Andersen EW et al. Cigarette smoking during early pregnancy reduces the number of embryonic germ and somatic cells. *Human reproduction* 2010;25:2755-61.
22. Jensen TK, Henriksen TB, Hjollund NHI et al. Adult and prenatal exposures to tobacco smoke as risk indicators of fertility among 430 Danish couples. *Am J Epidemiol* 1998;148:992-7.
23. Jensen TK, Joffe M, Scheike T et al. Early exposure to smoking and future fecundity among Danish twins. *Int J Androl* 2006;29:603-13.

-
24. Håkonsen LB, Ernst A, Ramlau-Hansen CH. Maternal cigarette smoking during pregnancy and reproductive health in children: a review of epidemiological studies. *Asian J Androl* 2014;6:39-49.
 25. Virtanen HE, Sadov S, Toppari J. Prenatal exposure to smoking and male reproductive health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012;19:228-32.
 26. Storgaard L, Bonde JP, Ernst E et al. Does smoking during pregnancy affect sons' sperm counts? *Epidemiology* 2003;14:278-86.
 27. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Olsen J et al. Maternal smoking in pregnancy and reproductive hormones in adult sons. *Int J Androl* 2008;31:565-72.
 28. Jensen TK, Jørgensen N, Punab M et al. Association of in utero exposure to maternal smoking with reduced semen quality and testis size in adulthood: a cross-sectional study of 1,770 young men from the general population in five European countries. *Am J Epidemiol* 2004;159:49-58.

3.6 CANNABIS

Sammenfatning

Den seneste danske opgørelse over forbruget af cannabis i Danmark viser, at mindst 10,3% af de 16-24-årige har brugt cannabis inden for den seneste måned. Cannabisbrug kan give menstruationsforstyrrelser og kan dermed føre til nedsat frugtbarhed. Man kan på nuværende tidspunkt ikke konkludere, om regelmæssig brug af cannabis kan forringe sædkvaliteten eller ej, men et nyt dansk studie tyder på at cannabisbrug påvirker sædkvaliteten negativt. Trods svag evidens frarådes brug af cannabis derfor hos både mænd og kvinder, der ønsker at opnå graviditet, og mens de er gravide.

Indledning

Der findes mange forskellige former for euforiserende stoffer bl.a. amfetamin, kokain og cannabis. I denne rapport gennemgås kun undersøgelser om virkningen af cannabis på frugtbarhed, idet der findes meget få undersøgelser om effekten af de øvrige stoffer. Cannabis er et illegalt rusmiddel, der har været kendt som rusmiddel i mange hundrede år, men brugen er først i det seneste halve århundrede for alvor blevet udbredt i Danmark.

Den euforiserende virkning skyldes flere beslægtede stoffer, især tetrahydrocannabinol. Cannabis har en meget lang omsætning i kroppen (måneder) (1). Forbruget af cannabis har stærk sammenhæng med køn og alder. Det er den unge aldersgruppe, der har det højeste forbrug af cannabis, og mænd har et mindst dobbelt så højt forbrug som kvinder (1). Pt. har mindst 10,3% af de 16-24-årige brugt cannabis inden for den seneste måned. En spørgeskemaundersøgelse fra 2014 viste, at 16.000-17.000 danske unge i alderen 15-25 år inden for den seneste måned havde brugt cannabis dagligt/næsten dagligt (mindst 20 dage

om måneden) (1). Længere tids brug af hash fører til toleranceudvikling og medfører afhængighed.

Kvinder

Der er sparsom litteratur om cannabis og graviditet og i særdeleshed cannabis og frugtbarhed. I en dansk undersøgelse fra 1996 rapporterede 2% af gravide kvinder, at de havde røget cannabis under graviditeten (2). I et nyere italiensk studie gav 352 personer, der søgte fertilitetsbehandling, hår- og urinprøve med henblik på at beskrive frekvensen af stofbrugere blandt fertilitetspatienter 4,2% af prøverne indeholdt cannabis. Blandt cannabisbrugere var indtag af tobak og alkohol signifikant hyppigere og koncentrationen af kønshormoner signifikant lavere hos både mænd og kvinder (3). Vores viden om virkninger af cannabis på frugtbarhed er baseret på relativt få studier. Cannabis benyttes ofte af personer, der også ryger og drikker alkohol (1). Derudover er der en kendt underrapportering af både alkohol-, tobak- og cannabisforbrug, og kun i enkelte studier har man fulgt cannabisbrugerne over længere tid (1). Derfor er konklusioner om årsagssammenhænge usikre. Kronisk udsættelse for cannabis øger prolaktinniveauet i blodet, hvilket kan medføre galaktoré (mælkedannelse i brystet hos ikkeammende kvinder) og uregelmæssig menstruationscyklus, der medfører nedsat frugtbarhed (4). Cannabis kan påvirke frugtbarheden ved at hæmme ægudviklingen og reducerer sandsynligheden for, at det befrugtede æg sætter sig fast i livmoderslimhinden (5, 6).

Mænd

Der er kun få undersøgelser af sammenhængen mellem brug af cannabis og sædkvalitet, og de fleste er små undersøgelser med misbrugere, der ofte brugte flere forskellige rusmidler og var underernærede, eller udført blandt infertile mænd (7-11). I en undersøgelse med 1.221 unge, raske, danske mænd anførte 45%, at de havde røget cannabis

indenfor de sidste tre måneder, inden de afleverede en sædprøve. Mænd, der anførte, at de brugte cannabis mere end en gang om ugen, havde dårligere sædkvalitet (12). Et mindre regelmæssigt cannabisforbrug var ikke sammenhængende med sædkvaliteten i denne undersøgelse. Mænd, der samtidigt havde brugt andre rusmidler som f.eks. amfetamin eller kokain, havde næsten en halvering i sædkoncentrationen i forhold til ikkebrugere (12).

Opsamling

Der findes ikke mange undersøgelser om betydningen af cannabis for frugtbarhed. Der er dog undersøgelser, der tyder på, at cannabis kan medføre menstruationsforstyrrelser og nedsætte sædkvaliteten. Trods svag evidens frarådes derfor brug af cannabis hos både mænd og kvinder, der ønsker at opnå graviditet og hos gravide.

Litteratur

1. Nordentoft M, Ege P, Erritsøe D et al. Cannabis og sundhed. København: Vidensråd for Forebyggelse, 2015:1-152.
2. Nordentoft M, Lou HC, Hansen D et al. Intrauterine growth retardation and premature delivery: the influence of maternal smoking and psychosocial factors. *Am J Public Health* 1996;86:347-54.
3. Pichini S, De Luca R, Pellegrini M et al. Hair and urine testing to assess drugs of abuse consumption in couples undergoing assisted reproductive technology (ART). *Forensic Sci Int* 2012;218:57-61
4. Cohen S. Marijuana and reproductive functions. *Drug Abuse and Alcoholism News* 1985;13:1.
5. Bari M, Battista N, Pirazzi V et al. The manifold actions of endocannabinoids on female and male reproductive events. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2011;16:498-516.
6. Costa MA, Fonseca BM, Marques F et al. The psychoactive compound of Cannabis sativa, Delta(9)-tetrahydrocannabinol (THC) inhibits the human trophoblast cell turnover. *Toxicology* 2015;334:94-103.
7. Hembree WC 3rd, Nahas GG, Zeidenberg P et al. Changes in human spermatozoa associated with high dose marijuana smoking. *Adv Biosci* 1978;22-23:429-39.
8. Issidorides MR. Observations in chronic hashish users: nuclear aberrations in blood and sperm and abnormal acrosomes in spermatozoa. *Adv Biosci* 1978;22-23:377-88.

9. el-Gothamy Z, el-Samahy M. Ultrastructure sperm defects in addicts. *Fertil Steril* 1992;57:699-702.
10. Singer R, Ben-Bassat M, Malik Z et al. Oligozoospermia, asthenozoospermia, and sperm abnormalities in ex-addict to heroin, morphine, and hashish. *Arch Androl* 1986;16:167-74.
11. Close CE, Roberts PL, Berger RE. Cigarettes, alcohol and marijuana are related to pyospermia in infertile men. *J Urol* 1990;144:900-3.
12. Gundersen TD, Jørgensen N, Andersson AM et al. Association between use of marijuana and male reproductive hormones and semen quality: a study among 1,215 healthy young men. *Am J Epidemiol* 2015;182:473-81.

3.7 FYSISK AKTIVITET

Sammenfatning

Fysisk aktivitet omfatter et bredt spektrum lige fra hverdagsaktiviteter til hård fysisk aktivitet. Fysisk aktivitet forebygger en lang række sygdomme, specielt hjerte-kar-sygdomme og type 2-diabetes. Sundhedsstyrelsen anbefaler derfor mindst 30 minutters fysisk aktivitet om dagen med moderat til høj intensitet. Hvis de 30 minutter deles op, skal aktiviteten vare mindst ti minutter. Mindst to gange om ugen skal der indgå fysisk aktivitet med høj intensitet af mindst 20 minutters varighed for at vedligeholde eller øge konditionen og muskelstyrken. Der skal indgå aktiviteter, som øger knoglestyrken og bevægeligheden. Disse anbefalinger gælder også for kvinder, der forsøger at blive gravide, og hvor kvinden har regelmæssig menstruationscyklus. Overvægtige kvinder med graviditetsønske vil have gavn af moderat til hård fysisk aktivitet. Kvinder med menstruationsforstyrrelser og lavt BMI bør overveje at skrue ned for intensiteten af hård fysisk aktivitet.

Evidensen er utilstrækkelig til at sige noget om hvorvidt fysisk aktivitet i tidlig graviditet øger risikoen for graviditetstab. Kvinder frarådes derfor ikke fysisk aktivitet, men anbefales en halv times daglig fysisk aktivitet med moderat intensitet graviditeten igennem. Anbefalingen gælder for raske gravide med ukompliceret graviditet. Flere undersøgelser peger på, at fysisk aktivitet er gavnligt for sædkvaliteten. Nogle få undersøgelser peger på, at hård fysisk aktivitet, deriblandt cykling, muligvis kan forringe sædkvaliteten, men der er ikke tilstrækkeligt med evidens til at konkludere noget her endnu. Mænd anbefales derfor at dyrke regelmæssig fysisk aktivitet (en halv time dagligt), for at forbedre deres sædkvalitet, men også for deres generelle helbreds skyld.

Indledning

Fysisk aktivitet omfatter al bevægelse, der øger energiomsætningen, dvs. både ustruktureret aktivitet og mere bevidst, målrettet, regelmæssig fysisk aktivitet. Der er altså tale om et bredt spektrum fra hverdagsaktiviteter som leg, havearbejde, en gåtur, cykling som transport/at tage trappen og til sportsaktiviteter. Fysisk aktivitet kan variere i intensitet, varighed og hyppighed. Hård fysisk aktivitet indebærer typisk høj intensitet, dvs. en puls, der er højere end 75% af personens maksimale puls (1).

Fysisk aktivitet har en betydelig forebyggende effekt på en række sygdomme, som er udbredte i den danske befolkning samt på for tidlig død hos begge køn i alle aldersgrupper. Personer som er fysisk inaktive kan forbedre deres helbred ved at bevæge sig regelmæssigt. Alle opnår positive fysiologiske ændringer af f.eks. hjertet, kredsløb og muskler, men også stofskifte og hormonsystem som følge af fysisk aktivitet. Sundhedsstyrelsen anbefaler derfor, at man er aktiv mindst en halv time dagligt med moderat til høj intensitet.

Kvinder

Fysisk aktivitet og frugtbarhed

Kvindens frugtbarhed og stofskifte er stærkt forbundne og indvirker på hinanden (2). Hormonproduktionen i æggestokkene er med til at regulere stofskiftet og omvendt (2, 3). Megen hård fysisk aktivitet kan forårsage uregelmæssige blødninger på grund af forstyrrelser af hjernens frigivelse af hormoner, der styrer æggestokkene (3, 4). Følsomheden af hjernens hormonproduktion i forhold til fysisk aktivitet og kostrelaterede ændringer er meget individuel (5). Blødningsforstyrrelser er mere almindelige hos kvinder, der dyrker meget fysisk aktivitet, dvs. med høj hyppighed eller høj intensitet.

Blødningsforstyrrelserne og uregelmæssig menstruation kan resultere i lave østrogenniveauer, hvilket kan påvirke knoglesundheden og kvindens frugtbarhed. Flere faktorer, såsom energibalance, intensitet af fysisk aktivitet, kropsvægt og kropssammensætning, spiseforstyrrelser samt fysisk og følelsesmæssigt forhøjede stressniveauer kan bidrage til udviklingen af blødningsforstyrrelser (5). Tilsvarende er hårdt fysisk aktivitetsniveau blevet forbundet med en øget risiko for nedsat frugtbarhed, hvorimod patienter med polycystisk ovarie-syndrom (PCOS) kan have gavn af fysisk aktivitet med henblik på vægttab.

I et norsk studie med 3.887 kvinder undersøgte man sammenhængen mellem risikoen for nedsat frugtbarhed og hård fysisk aktivitet (6). Hård fysisk aktivitet var defineret som aktivitet næsten hver dag eller ≥ 5 timer om ugen. Kvinder, der dyrkede hård fysisk aktivitet, havde tre gange øget risiko for nedsat frugtbarhed (6). I et dansk studie med 3.628 kvinder fandt man, at hård fysisk aktivitet og frugtbarhed varierede i forhold til BMI. Hos normalvægtige kvinder ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$) var hård fysisk aktivitet forbundet med nedsat frugtbarhed. Moderat fysisk aktivitet hos overvægtige ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) øgede frugtbarheden en smule, hvorimod hård fysisk aktivitet øgede frugtbarheden hos alle overvægtige/svært overvægtige (7). Forskerne konkluderede, at overvægtige/svært overvægtige kan have gavn af fysisk aktivitet i forhold til deres frugtbarhed, og at normalvægtige kvinder kan have gavn af at skrue ned for intensiteten fra hård fysisk aktivitet til moderat fysisk aktivitet (7). I et nyt amerikansk studie med 2.062 kvinder bekræftes førnævnte, at moderat fysisk aktivitet gavner frugtbarheden hos alle kvinder, hvorimod hård fysisk aktivitet kun gavner overvægtige/svært overvægtige kvinder (8). Hård fysisk aktivitet var i denne undersøgelse defineret ud fra motionstypen og omfattede cykling, løbetræning, svømning, aerobic og vægttræning.

Fysisk aktivitet og graviditet

Fysisk aktivitet under graviditeten kan have en forebyggende effekt mod svangerskabsforgiftning og graviditetsbetinget sukkersyge (9, 10). Der findes kun få studier vedrørende fysisk aktivitet og risiko for abort, hvorfor man skal være forsigtig med at tolke de nuværende resultater. I et stort dansk studie med 92.671 gravide kvinder fra den Danske Fødselskohorte fandt man en næsten fire gange højere risiko for abort hos kvinder, der trænede mere end syv timer om ugen, end hos kvinder, der ikke trænede. Dog var disse resultater primært baseret på retrospektive data, hvorfor forfatterne konkluderede, at evidensen var for usikker. Modsat har man i et kinesisk studie med 552 kvinder fundet, at kvinder, der dyrkede 2-3 timers fysisk aktivitet om ugen, havde mindre risiko for spontan abort end de kvinder, der trænede over 3 timer om ugen (11). I et nyt dansk systematisk review konkluderes, at der på nuværende tidspunkt ikke er evidens for at ændre de nuværende retningslinjer for fysisk aktivitet hos gravide (12).

Mænd

Der er lavet en del undersøgelser om sammenhængen mellem fysisk aktivitet og sædkvalitet, men resultaterne har været modstridende, hvor man i nogle studier har fundet en positiv sammenhæng (13-15), i andre ingen sammenhæng (16-19), og i nogle en negativ sammenhæng (20-23). Dette skyldtes højst sandsynligt, at fysisk aktivitet blandt deltagerne varierede (både type, hyppighed og intensitet). I mange undersøgelser af specielt langdistanceløbere og cykelryttere har man fundet nedsat sædkvalitet hos meget aktive mænd, hvilket kan skyldes, at de har en negativ energibalance. Endvidere har flere undersøgelser peget på, at mænd, der cykler meget, har nedsat sædkvalitet (16, 17, 24, 25), måske pga. varme- eller kuldepåvirkning eller tryk på testiklerne, selvom man i en undersøgelse ikke kunne finde, at cykling påvirkede

testikeltemperaturen (26). Resultaterne af en af undersøgelseerne tydede på, at cykling mere end halvdelen af tiden om ugen påvirkede sædkvaliteten negativt (24), mens man i den anden først fandt effekt ved mere end fem timers cykling om ugen (16). I en stor undersøgelse med 2.261 mænd i fertilitetsbehandling var der ingen sammenhæng mellem selvrapporteret fysisk aktivitet og sædkvalitet (16), hvilket er i modstrid med resultaterne fra et dansk (23) og et amerikansk (27) studie med unge mænd, hvor der i begge undersøgelser blev fundet en positiv effekt af fysisk aktivitet på sædkvaliteten. De unge mænd i de danske og amerikanske undersøgelser havde dog et højere aktivitetsniveau end mændene i fertilitetsbehandling, hvilket kan forklare forskelle i fundene.

I to undersøgelser fra USA og Danmark har man fundet en sammenhæng mellem at se meget tv og sædkvalitet (24, 28). I begge fandt man en yderligere forstærkning af sammenhængen, hvis mændene var inaktive. Dette bekræftes af en undersøgelse, hvor man fandt, at mænd, der havde stillesiddende arbejde, havde højere testikeltemperatur, hvilket kan føre til forringelse af sædkvalitet (29-31), mens man i to undersøgelser ikke fandt dårligere sædkvalitet blandt mænd med stillesiddende arbejde (30, 31).

Opsamling

Fysisk aktivitet omfatter et bredt spektrum lige fra hverdagsaktiviteter til hård fysisk aktivitet. Kvinder, der dyrker hård fysisk aktivitet og har uregelmæssige blødninger, bør enten skrue ned for antallet af timer eller ændre fysisk aktivitetsform til lavere intensitet. Herudover er kropsvægten vigtig ift. anbefalingerne ifm. frugtbarhed. Normalvægtige kvinder har gavn af en halv times moderat til hård fysisk aktivitet før graviditeten og moderat fysisk motion under graviditeten. Overvægtige/svært overvægtige kvinder har gavn af moderat og hård

fysisk aktivitet, når de planlægger graviditet. Ift. fysisk aktivitet under graviditet er der på nuværende tidspunkt ikke holdepunkt for at fraråde kvinder at dyrke moderat fysisk aktivitet for at undgå spontan abort. Endelig tyder flere undersøgelser på, at moderat fysisk aktivitet er gavnligt for sædkvaliteten. Litteraturen om sammenhæng mellem hård fysisk aktivitet, deriblandt cykling, og sædkvalitet er mangelfuld og inkonklusiv, men resultaterne af nogle få undersøgelser tyder på, at hård fysisk aktivitet kan forringe sædkvaliteten. Effekten er formodentlig reversibel, men der findes endnu ikke studier, der har undersøgt dette.

Litteratur

1. Sundhedsstyrelsen. Fysisk aktivitet – håndbog om forebyggelse og behandling, 2011. www.sst.dk
2. Fontana R, Della Torre S. The deep correlation between energy metabolism and reproduction: a view on the effects of nutrition for women fertility. *Nutrients* 2016;8:87.
3. De Souza MJ, Toombs RJ, Scheid JL et al. High prevalence of subtle and severe menstrual disturbances in exercising women: confirmation using daily hormone measures. *Hum Reprod* 2010;25:491-503.
4. Warren MP, Perloth NE. The effects of intense exercise on the female reproductive system. *J Endocrinol* 2001;170:3-11.
5. Manore MM. Dietary recommendations and athletic menstrual dysfunction. *Sports Med* 2002;32:887-901.
6. Gudmundsdottir SL, Flanders WD, Augestad LB. Physical activity and fertility in women: the North-Trøndelag Health Study. *Hum Reprod* 2009;24:3196-3204.
7. Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM et al. A prospective cohort study of physical activity and time to pregnancy. *Fertil Steril* 2012;97:1136-1142.
8. McKinnon CJ, Hatch EE, Rothman KJ et al. Body mass index, physical activity and fecundability in a North American preconception cohort study. *Fertil Steril* 2016;106:451-9.
9. Wolf HT, Owe KM, Juhl M, Hegaard HK. Leisure time physical activity and the risk of pre-eclampsia: a systematic review. *Matern Child Health J* 2014;18:899-910.
10. Hegaard HK, Pedersen BK, Nielsen BB et al. Leisure time physical activity during pregnancy and impact on gestational diabetes mellitus, pre-eclampsia, preterm delivery and birth weight: a review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:1290-6.
11. Zhang X, Li J, Gu Y et al. A pilot study on environmental and behavioral factors related to missed abortion. *Environ Health Prev Med* 2011;16:273-8.
12. Hegaard HK, Ersbøll AS, Damm P. Exercise in pregnancy: first trimester risks. *Clin Obstet Gynecol* 2016;59:559-67.
13. Jurewicz J, Radwan M, Sobala W et al. Life-style and semen quality: role of modifiable risk factors. *Syst Biol Reprod Med* 2014;60:43-51.
14. Vaamonde D, da Silva-Grigoletto ME, Garcia-Manso JM et al. Response of semen parameters to three training modalities. *Fertil Steril* 2009;92:1941-6.
15. Vaamonde D, da Silva-Grigoletto ME, Garcia-Manso JM et al. Physically active men show better semen parameters and hormone values than sedentary men. *Eur J Appl Physiol* 2012;112:3267-73.
16. Wise LA, Cramer DW, Hornstein MD et al. Physical activity and semen quality among men attending an infertility clinic. *Fertil Steril* 2011;95:1025-30.

17. Gebreegziabher Y, Marcos E, McKinon W et al. Sperm characteristics of endurance trained cyclists. *Int J Sports Med* 2004;25:247-51.
18. Hall HL, Flynn MG, Carroll KK et al. Effects of intensified training and detraining on testicular function. *Clin J Sport Med* 1999;9:203-8.
19. Lucia A, Chicharro JL, Perez M et al. Reproductive function in male endurance athletes: sperm analysis and hormonal profile. *J Appl Physiol* (1985) 1996;81:2627-36.
20. de Souza MJ, Arce JC, Pescatello LS et al. Gonadal hormones and semen quality in male runners. A volume threshold effect of endurance training. *Int J Sports Med* 1994;15:383-91.
21. Arce JC, de Souza MJ, Pescatello LS et al. Subclinical alterations in hormone and semen profile in athletes. *Fertil Steril* 1993;59:398-404.
22. Safarinejad MR, Azma K, Kolahi AA. The effects of intensive, long-term treadmill running on reproductive hormones, hypothalamus-pituitary-testis axis, and semen quality: a randomized controlled study. *J Endocrinol* 2009;200:259-71.
23. Jensen CE, Wiswedel K, McLoughlin J et al. Prospective study of hormonal and semen profiles in marathon runners. *Fertil Steril* 1995;64:1189-96.
24. Gaskins AJ, Afeiche MC, Hauser R et al. Paternal physical and sedentary activities in relation to semen quality and reproductive outcomes among couples from a fertility center. *Hum Reprod* 2014;29:2575-82.
25. McKinon CJ, Hatch EE, Rothman KJ et al. Body mass index, physical activity and fecundability in a north American preconception cohort study. *Fertil Steril* 2016;106:451-9.
26. Jung A, Strauss P, Lindner HJ et al. Influence of moderate cycling on scrotal temperature. *Int J Androl* 2008;31:403-7.
27. Gaskins AJ, Mendiola J, Afeiche M et al. Physical activity and television watching in relation to semen quality in young men. *Br J Sports Med* 2015;49:265-70.
28. Priskorn L, Jensen TK, Bang AK et al. Is sedentary lifestyle associated with testicular function? A cross-sectional study of 1,210 men. *Am J Epidemiol* 2016;184:284-94.
29. Hjollund NH, Storgaard L, Ernst E et al. The relation between daily activities and scrotal temperature. *Reprod Toxicol* 2002;16:209-14.
30. Stoy J, Hjollund NH, Mortensen JT et al. Semen quality and sedentary work position. *Int J Androl* 2004;27:5-11.
31. Magnusdottir EV, Thorsteinsson T, Thorsteinsdottir S et al. Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility. *Hum Reprod* 2005;20:208-15.

3.8 VÆGT

Sammenfatning

Det er veldokumenteret, at overvægt hos kvinder nedsætter frugtbarheden og øger risikoen for graviditets- og fødselskomplikationer. Kvinder, der planlægger graviditet, bør derfor tilstræbe at være normalvægtige, da det øger sandsynligheden for graviditet. Ligeledes anbefales overvægtige mænd vægttab for at forbedre deres sædkvalitet og dermed deres frugtbarhed.

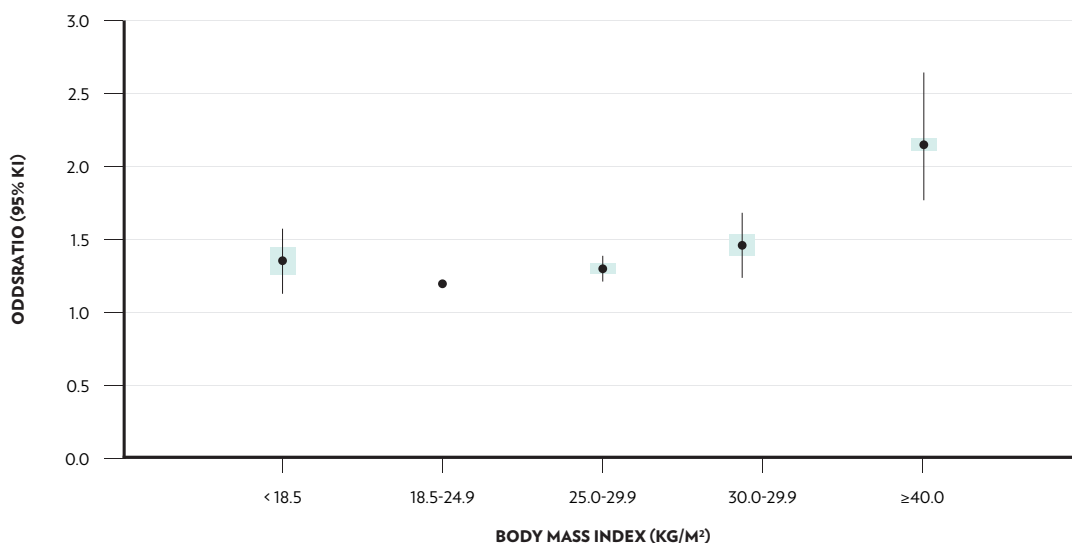
Indledning

Overvægt udgør et alvorligt folkesundhedsproblem i hele den vestlige verden. Risikoen for udvikling af alvorlige komplikationer, bl.a. type 2-diabetes, hjerte-kar-sygdomme, forhøjet blodtryk, adskillige kræftsygdomme og belastningslidelser i bevægeapparatet øges med graden af overvægt. Herudover har overvægtige gravide kvinder øget

risiko for graviditetsbetinget sukkersyge, svangerskabsforgiftning, kejsersnit, dødfødsel og for store børn ved fødslen (1). Forekomsten af overvægt i Danmark er steget markant indenfor de seneste årtier. Stigningen har især fundet sted i de yngste aldersgrupper (16-34 år) og hos personer med lav uddannelse eller indkomst. I Danmark er 47% af den voksne befolkning overvægtige (BMI ≥ 25 kg/m²), og ca. 13% er svært overvægtige (BMI ≥ 30 kg/m²). I dag er 20% af de 16-24-årige kvinder overvægtige, stigende til 32% blandt de 25-34-årige og 41% blandt de 35-44-årige (Den Nationale Sundhedsprofil 2013). Blandt mændene er 25% af de 16-24 overvægtige, stigende til 45% blandt de 25-34-årige og 57% blandt de 35-44-årige (Den Nationale Sundhedsprofil 2013). Undervægt defineres som et BMI $< 18,5$ kg/m², normalvægtig defineres som et BMI på 18,5-24,9 kg/m², moderat overvægt svarer til et BMI på 25-29,9 kg/m² og svær overvægt svarer til et BMI ≥ 30 kg/m².

→ FIGUR 12

Sammenhængen mellem BMI og dårlig sædkvalitet afbildet for kategorier af BMI. Odds ratio og 95% konfidensinterval for at have total sædcelletal < 40 mio./ml sæd blandt mænd med lavt ($< 18,5$ kg/m²) eller højt ($> 25,0$ kg/m²) BMI sammenlignet med hos normalvægtige mænd (18,5-24,9 kg/m²) (15).



Kvinder

Overvægt og svær overvægt er relateret til nedsat sandsynlighed for graviditet pga. påvirket produktion af kønshormoner, nedsat eller manglende ægløsning og forlænget tid til graviditet (2).

Nedsat frugtbarhed og infertilitet

I et amerikansk helbredsstudie med deltagelse af 116.678 sygeplejersker fandt man, at overvægtige kvinder havde tre gange højere risiko for at være infertile end kvinder med et normalt BMI (3). Flere undersøgelser har også vist, at overvægt er en risikofaktor for infertilitet pga. manglende ægløsning (4). Vægtøgning forårsager forstyrrelser i stofskiftet og det reproduktive system. Den øgede mængde fedtsyrer i leveren medfører øget syntese af kolesterol, hvilket medfører forhøjet kolesterol i blodet.

Samtidigt bliver man dårligere til at optage glukose. Kroppen må producere mere og mere insulin for at optage glukose i vævene. Det medfører kronisk høje niveauer af insulin, hvilket betegnes insulinresistens.

Insulinresistens hæmmer leverens omdannelse af det kønshormonbindende stof (SHBG). Dette fører til forhøjet mandligt kønshormon (testosteron) og forhøjet kvindeligt kønshormon (østrogen), som kan føre til manglende ægløsning (5).

Et amerikansk studie med 7.327 gravide kvinder viste, at frugtbarheden var reduceret for de overvægtige med 8% og de svært overvægtige med 18% sammenlignet med for normalvægtige kvinder (6). Dette var mere udtalt hos svært overvægtige kvinder, der ikke havde født, hvor sandsynligheden for graviditet var nedsat med 34%. Selvom kvinderne havde normal menstruationscyklus, var frugtbarheden stadig nedsat. Selvom man korrigerede for rygning og alder i analyserne, ændrede det ikke sammenhæng mellem overvægt og nedsat frugt-

barhed. Forskerne konstruerede en graf, der viste ændring i sandsynlighed for graviditet iht. BMI. Referencen svarede til en 23-årig hvid, ikkerygende kvinde med en gymnasial uddannelse. Sandsynligheden for graviditet var reduceret med 5% for hver enkelt øgning af BMI-enheden, der oversteg 29 kg/m² (6) (se Figur 11). I et dansk studie med 64.167 kvinder fra den Danske Fødselskohorte fandt man samme dosis-respons-sammenhæng mellem vægt og tid til graviditet. Hver vægtøgning med 1 kg medførte her forlængelse af kvindernes tid til graviditet med 2,84 dage (7). Et nyt amerikansk studie af 2.062 kvinder viser ligeledes nedsat frugtbarhed hos overvægtige og svært overvægtige kvinder (8).

Overvægt og risikoen for graviditetstab tidligt i graviditeten

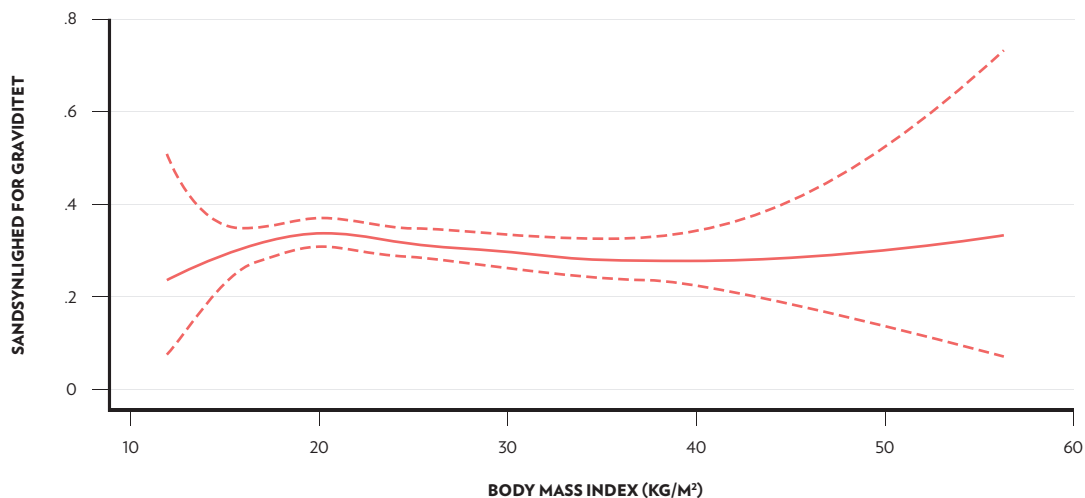
Overvægt og svær overvægt øger risikoen for graviditetstab. I en metaanalyse fra 2011 af 33 studier fandt man, at overvægtige kvinder havde en signifikant øget risiko på 24% for graviditetstab i forhold til normalvægtige (9). I et koreansk studie med 80.447 kvinder fandt man ligeledes en 6% øget risiko for graviditetstab hos kvinder med et BMI > 25 kg/m². Dog var dette endnu mere udtalt hos kvinder med tre eller flere graviditetstab, hvor risikoen var øget med 29% (10). Overvægt er også relateret til sen fosterdød i livmoderen. I et stort svensk studie med 167.750 kvinder fandt man en tre gange øget risiko for sen fosterdød i livmoderen hos overvægtige førstegangsfødende og en fire gange øget risiko hos de svært overvægtige kvinder (1).

Undervægt og risikoen for forlænget tid til graviditet

Undervægt er ligeledes forbundet med nedsat frugtbarhed som illustreret i Figur 11. Et studie med 1.950 kvinder viste, at det at være undervægtig som 18-årig var forbundet med længere tid til graviditet i årene efter i forhold til normalvægtige kvinder (11). Et andet studie med 33.159 nordamerikanske

→ FIGUR 11

Beregnet sandsynlighed for graviditet og 95% konfidensinterval med ændring i BMI justeret for alder, rygning, etnicitet, uddannelse, arbejde og undersøgelsessted. Grafen er konstrueret for en 23-årig, hvid, ikke-ryger med en gymnasial uddannelse. De gravide kvinder blev inkluderet i perioden 1959-1965 (6).



adventistkvinder viste, at undervægt som 20-årig var forbundet med en 13% øget risiko for at forblive barnløs livet igennem (12). I et britisk studie med 2.112 kvinder fandt man en næsten fem gange længere tid til graviditet hos kvinder med et BMI < 19 kg/m² end hos normalvægtige kvinder (13).

Mænd

I to metaanalyser har man set på sammenhængen mellem BMI og sædkvalitet. Den første analyse er fra 2010, og her fandt man ingen sammenhæng mellem BMI og sædkvalitet (14). Forfatterne var imidlertid ikke i stand til at sammenholde data fra de fleste publicerede studier, og mere end 30 studier er publiceret siden 2010. Den anden metaanalyse er fra 2014 og er baseret på data fra mere end 13.000 mænd. Denne analyse fandt man en j-formet sammenhæng mellem BMI og total sædcelletal. Undervægt var sammenhængende

med et ikkesignifikant nedsat total sædcelletal og overvægtige, og svært overvægtige mænd havde signifikant lavere total sædcelletal end normalvægtige mænd (15) (se Figur 12).

Opsamling

Kvinder, der planlægger graviditet, bør stile mod at være normalvægtige. Det øger sandsynligheden for graviditet, mindsker risikoen for graviditetstab samt graviditets- og fødselskomplikationer. Overvægtige kvinder anbefales vægttab for at øge deres sandsynlighed for graviditet og nedsætte risikoen for graviditetstab. Undervægtige kvinder har øget risiko for forlænget tid til graviditet og risiko for at forblive barnløse. Normalvægtige mænds sædkvalitet er bedre end over- og undervægtige mænds og derfor anbefales mænd, der planlægger at gøre en kvinde gravid, at blive normalvægtige.

Litteratur

1. Cnattingius S, Bergstrom R, Lipworth L et al. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 1998;338:147-52.
2. Balen AH, Anderson RA. Impact of obesity on female reproductive health: British Fertility Society, Policy and Practice Guidelines. *Hum Fertil (Camb)* 2007;10:195-206.
3. Rich-Edwards JW, Goldman MB, Willett WC et al. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:171-7.
4. Moran C, Hernandez E, Ruiz JE et al. Upper body obesity and hyperinsulinemia are associated with anovulation. *Gynecol Obstet Invest* 1999;47:1-5.
5. Kyrrou I, Randeva HS, Weickert MO. Clinical problems caused by obesity. I: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, red. Endotext. South Dartmouth MA: MDText.com, 2000.
6. Gesink Law DC, Macle hose RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod* 2007;22:414-20.
7. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA et al. Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod* 2007;22:1634-7.
8. McKinnon CJ, Hatch EE, Rothman KJ et al. Body mass index, physical activity and fecundability in a North American preconception cohort study. *Fertil Steril* 2016;106:451-9.
9. Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara SK et al. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2011;23:421-39.
10. Jung SJ, Park SK, Shin A et al. Body mass index at age 18-20 and later risk of spontaneous abortion in the Health Examinees Study (HEXA). *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;15:228.
11. Gaskins AJ, Rich-Edwards JW, Missmer SA et al. Association of fecundity with changes in adult female weight. *Obstet Gynecol* 2015;126:850-8.
12. Jacobsen BK, Knutsen SF, Oda K et al. Body mass index at age 20 and subsequent childbearing: the Adventist Health Study-2. *J Womens Health (Larchmt)* 2013;22:460-6.
13. Hassan MA, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil Steril* 2004;81:384-92.
14. MacDonald AA, Herbison GP, Showell M et al. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16:293-311.
15. Sermondade N, Faure C, Fezeu L et al. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19:221-31.

3.9 ALKOHOL

Sammenfatning

Danskere i den fertile alder har et højt alkoholforbrug. Det er veldokumenteret, at alkoholindtagelse over seks genstande om ugen øger risikoen for graviditetstab, men det er ikke entydigt, om selv indtagelse af 1-6 genstande om ugen også øger denne risiko. Det er veldokumenteret, at et højt alkoholindtag (> 14 genstande/uge) øger risikoen for længere tid til graviditet. Det er ikke entydigt, om mindre indtag af alkohol ligeledes øger tid til graviditet. Derudover peger enkelte undersøgelser på, at et højt regelmæssigt alkoholforbrug kan påvirke sædkvaliteten. Det anbefales, at kvinder følger Sundhedsstyrelsens anbefalinger om ikke at indtage alkohol, når de planlægger graviditet, og mens de er gravide. Mænd med frugtbarhedsproblemer anbefales ligeledes at nedsætte deres alkoholforbrug og følge Sundhedsstyrelsens råd om ikke at indtage mere end 14 genstande om ugen.

Indledning

Danskere er en af de nationer med det højeste alkoholforbrug. I gennemsnit drikker danskere over 14 år 9,4 l 100% ren alkohol om året, og 140.000 danskere har udviklet alkoholafhængighed. Andelen af danskere, der drikker over lavrisikogrænsen (14 genstande for mænd og syv genstande for kvinder om ugen) er faldet fra hver fjerde til hver femte siden 2010. Alkohol er en af de enkeltfaktorer, der har størst indflydelse på folkesundheden i Danmark. Et stort alkoholforbrug øger risikoen for en lang række lidelser, herunder kræftsygdomme, mave-tarm-sygdomme, lungesygdomme, leverlidelser, muskel- og skeletsygdomme, sygdomme i kønsorganer og afhængighed af alkohol. Desuden kan alkoholoverforbrug, herunder alkoholafhængighed, have en lang række psykiske og sociale konsekvenser for den enkelte og dennes nærmeste. Det er velkendt, at et højt alkoholforbrug i

graviditeten kan medføre føtalt alkoholsyndrom, som er en lidelse, hvor mange organsystemer er påvirkede, og som kan medføre bl.a. indlæringsproblemer, sen udvikling, sprogproblemer og mental retardering. Derudover har børnene et karakteristisk udseende i ansigtet. Udover påvirkning af hjernen er misdannelser i øjne, ører, hjerte, mave-tarm-system, nyrer, urinveje, muskler og skelet hyppige. Derfor anbefaler Sundhedsstyrelsen, at kvinder, der er gravide eller forsøger at blive det, undgår at drikke alkohol. Sundhedsstyrelsen anbefaler derudover, at kvinder på andre tidspunkter end i forbindelse med graviditet drikker maksimalt syv og mænd maksimalt 14 genstande om ugen og ikke mere end fem genstande ved samme lejlighed.

Kvinder

Holdningen til indtagelse af alkohol i de perioder, hvor man forsøger at få børn og er gravid, har ændret sig meget over de sidste 20 år. I 1998 drak 70% af alle gravide kvinder alkohol under en graviditet, i 2013 er det kun 17% (1, 2). I dag anbefaler Sundhedsstyrelsen, at kvinder slet ikke drikker alkohol, når de planlægger graviditet, og mens de er gravide (1). Der er foreslået flere skadelige effekter af alkohol i forhold til frugtbarhed. Herunder en alkoholinduceret stigning i østrogen, der hæmmer udviklingen af ægblærer og ægløsning. Desuden kan alkohol tænkes at have en direkte effekt på modningen af æg, ægløsning og fosterudvikling og betingelserne for, at fosteret sætter sig fast i livmoderen (3, 4).

Litteraturen om effekten af alkohol på frugtbarhed er ikke helt entydig, hvilket til dels kan skyldes de udfordringer, alkoholforskning er underlagt. Det er velkendt, at mange underestimerer deres forbrug, sunde og raske kvinder har en større sandsynlighed for at indtage alkohol end syge kvinder, og de, der har mindre alkoholforbrug, lever gennemsnitligt sundere end dem med stort forbrug. I et større

canadisk studie, hvor man retrospektivt undersøgte livsstil og tid til graviditet blandt 2.607 par, var der ingen sammenhæng mellem alkoholindtag og tid til graviditet (5). I modsætning hertil er der i mindre, men veludvalgte studier påvist en sammenhæng mellem alkoholindtag og nedsat frugtbarhed. I et dansk studie med 430 par var sandsynligheden for befrugtning relateret til mængden af indtaget alkohol. Et indtag på 1-5 genstande om ugen reducerede sandsynligheden for graviditet med 40%, og kvinder med indtag på ti eller flere genstande ugentligt havde en yderligere reduceret sandsynlighed for graviditet i forhold til kvinder, der ikke indtog alkohol (6). I et svensk studie med 7.393 kvinder var risikoen for nedsat frugtbarhed, vurderet ved om man blev udredt for infertilitet, signifikant højere blandt kvinder med højt alkoholforbrug (mere end 12 genstande/uge) end blandt kvinder med et lavt alkoholindtag (under fire genstande/uge) (4). I et stort europæisk studie baseret på 10.665 kvinder undersøgte man adfærdsfaktorerens betydning for fertilitet og fandt, at kun et meget højt alkoholindtag hang sammen med nedsat frugtbarhed (7). Blandt kvinder, som var i fertilitetsbehandling og drak mere end fire genstande ugentligt, fandt man en dårligere befrugtning af æggene og en let nedsat sandsynlighed for at få et barn, hvis man sammenlignede med kvinder, der ikke drak alkohol (8). I en nyligt publiceret tværsnitsundersøgelse fandt man, at kvinder, der ikke drak alkohol eller reducerede indtaget, før de startede fertilitetsbehandling, fordoblede deres sandsynlighed for at opnå graviditet (9).

Det er påvist, at både lavt (1-3 genstande ugentligt) og moderat (3-6 genstande ugentligt) alkoholindtag under graviditeten øger risikoen for graviditetstab (10, 11), mens man i andre studier ikke har påvist en sådan sammenhæng for lavt og moderat alkoholindtag (12). Derimod er det

veldokumenteret, at indtagelse af seks eller flere genstande om ugen øger risikoen for graviditetstab (13, 14), og derfor frarådes indtagelse af alkohol i graviditeten.

Mænd

I flere undersøgelser blandt mænd i fertilitetsbehandling har man fundet en sammenhæng mellem høj alkoholindtagelse og dårlig sædkvalitet, men det er vanskeligt at konkludere noget på den baggrund, da disse mænd kan have ændret deres alkoholindtagelse på grund af frugtbarhedsproblemerne. Der er ikke lavet mange undersøgelser om betydningen af alkohol på sædkvalitet hos raske mænd, og resultaterne har været modstridende (15-18). Dette kan skyldes forskelle i alkoholindtagelsen og i målingen af disse studierne imellem. I nogle undersøgelser målte man alkoholindtagelsen over den sidste måned (18), den sidste uge (15, 16) eller fem dage (17) før sædprøveafleveringen og fandt ingen overbevisende sammenhænge mellem alkoholindtagelse og sædkvalitet. Det kan dog være vanskeligt at vurdere alkoholindtagelsen ud fra en enkelt måling. Derfor blev 1.221 unge danske mænd spurgt om deres alkoholindtagelse i ugen inden, de afleverede en sædprøve, og de blev samtidigt spurgt, om sidste uge repræsenterede en "typisk" uge. I alt 553 anførte, at deres alkoholindtagelse sidste uge repræsenterede en typisk uge. Blandt disse unge mænd var der en tendens til, at deres sædkoncentrationen var negativt påvirket af højt alkoholforbrug. Dette kunne måles allerede ved et ugentligt alkoholforbrug på mere end fem genstande. Sammenhængen var dog stærkest blandt mænd, der drak mere end 25 genstande på en normal uge. Den samme sammenhæng blev ikke fundet blandt de mænd, der ikke anførte, at sidste uge var en typisk uge (16). Der er til dato ingen undersøgelser, hvor man har set på effekten af binge drinking (indtagelse af mere end fem genstande på én gang) på sædkvaliteten.

Opsamling

Alkohol kan teoretisk påvirke mange faktorer af betydning for frugtbarheden. I enkelte undersøgelser har man fundet en sammenhæng mellem et stort alkoholindtag og øget tid til graviditet og øget risiko for graviditetstab. Det er uklart, om mindre alkoholindtag også øger tid til graviditet og risikoen for graviditetstab. Litteraturen for sammenhæng mellem alkoholindtagelse og sædkvalitet er modstridende, men nogle undersøgelser peges på, at et stort regelmæssigt indtag kan nedsætte sædkvaliteten.

Litteratur

1. Sundhedsstyrelsen 2015. Alkoholforbrug blandt gravide og kvinder i den fertile alder i Danmark. Københavns Universitet for Sundhedsstyrelsen, 2015.
2. Kesmodel US, Uldbjerg N, Schmidt MC et al. Alkohol og graviditet guideline. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, 2016. <https://static1.squarespace.com/static/5467abcce-4b056d72594db79/t/57c2bb426b8f5bf91e-0e53d7/1472379715925/Alkohol+og+graviditet+2016.pdf> (27. sep).
3. Homan GF, Davies M, Norman R. The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the general population and those undergoing infertility treatment: a review. Hum Reprod Update 2007;13:209-23.
4. Eggert J, Theobald H, Engfeldt P. Effects of alcohol consumption on female fertility during an 18-year period. Fertil Steril 2004;81:379-83.
5. Curtis KM, Savitz DA, Arbuckle TE. Effects of cigarette smoking, caffeine consumption, and alcohol intake on fecundability. Am J Epidemiol 1997;146:32-41.
6. Jensen TK, Hjollund NH, Henriksen TB et al. Does moderate alcohol consumption affect fertility? Follow up study among couples planning first pregnancy. BMJ 1998;317:505-10.
7. Olsen J, Bolumar F, Boldsen J et al, European Study Group on Infertility and Subfecundity. Does moderate alcohol intake reduce fecundability? A European multicenter study on infertility and subfecundity. Alcohol Clin Exp Res 1997;21:206-12.

8. Rossi BW, Berry KF, Hornstein MD et al. Effect of alcohol consumption on in vitro fertilization. *Obstet Gynecol* 2011;117:136-42.
9. Gormack AA, Peek JC, Derraik JG et al. Many women undergoing fertility treatment make poor lifestyle choices that may affect treatment outcome. *Hum Reprod* 2015;30:1617-24.
10. Andersen AM, Andersen PK, Olsen J et al. Moderate alcohol intake during pregnancy and risk of fetal death. *Int J Epidemiol* 2012;41:405-13.
11. Henriksen TB, Hjollund NH, Jensen TK et al. Alcohol consumption at the time of conception and spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 2004;160:661-7.
12. Xu G, Wu Y, Yang L et al. Risk factors for early miscarriage among Chinese: a hospital-based case-control study. *Fertil Steril* 2014;101:1663-70.
13. Abel EL. Maternal alcohol consumption and spontaneous abortion. *Alcohol Alcohol* 1997;32:211-9.
14. Chiodo LM, Bailey BA, Sokol RJ et al. Recognized spontaneous abortion in mid-pregnancy and patterns of pregnancy alcohol use. *Alcohol* 2012;46:261-7.
15. Jensen TK, Swan S, Jørgensen N et al. Alcohol and male reproductive health: a cross-sectional study of 8344 healthy men from Europe and the USA. *Hum Reprod* 2014;29:1801-9.
16. Jensen TK, Gottschau M, Madsen JO et al. Habitual alcohol consumption associated with reduced semen quality and changes in reproductive hormones; a cross-sectional study among 1221 young Danish men. *BMJ Open* 2014;4:e005462.
17. Hansen ML, Thulstrup AM, Bonde JP et al. Does last week's alcohol intake affect semen quality or reproductive hormones? A cross-sectional study among healthy young Danish men. *Reprod Toxicol* 2012;34:457-62.
18. Li Y, Lin H, Ma M et al. Semen quality of 1346 healthy men, results from the Chongqing area of southwest China. *Hum Reprod* 2009;24:459-69.

3.10 ANABOLE STEROIDER

Sammenfatning

Det er velkendt, at der blandt eliteidrætsudøvere finder et misbrug af anabole steroider sted, men der forekommer også hyppigt misbrug blandt helt almindelige motionister. Kendskabet til de mange veldokumenterede bivirkninger blandt brugere, herunder de kendte skadelige virkninger på sædkvalitet og testosteronniveauet, er ringe. Det anbefales, at mænd og kvinder ikke bruger anabole steroider, mens de planlægger graviditet, mens kvinderne er gravide, og i det hele taget.

Indledning

Det er alment kendt, at mænd (og kvinder), der har et ekstremt kropsideal (bodybuildere) eller er eliteidrætsudøvere, anvender præstationsfremmende stoffer, herunder anabole steroider. Det er langt overvejende mandlige bodybuilders og eliteidrætsudøvers dopingmisbrug, som man har kendskab til. Imidlertid er anvendelse af anabole steroider langt mere udbredt hos helt almindelige motionister, og brugen er observeret helt ned i teenageårene. I en undersøgelse fra Anti-Doping Danmark af 5.000 personer i 15-60 års alderen fandt man, at 1,5%, svarende til 44.000 danskere i alderen 15-60 år, bruger eller har brugt muskelopbyggende stoffer, og at 6% havde overvejet at bruge muskelopbyggende stoffer. Motionsdoping er således ret udbredt Danmark (1).

Misbrug af anabole steroider

Anabole steroider er syntetiske testosteronlignende hormoner, der virker muskelopbyggende. De anabole steroider er ulovlige og sælges via internettet eller i træningscentre, og misbrugerne stikker sig selv efter opskrifter, der findes på nettet. Mange er imidlertid ikke klar over de mange potentielt dødelige bivirkninger, der kan ses ved misbrug (f.eks. leversvigt, hjertesvigt, blodpropper

samt hyperseksualiserende og ekstremt aggressiv adfærd). Men også ikkedødelige bivirkninger såsom brystudvikling og mandlig infertilitet forekommer ikke at være kendte for almenbefolkningen (2). Anabole steroider hæmmer fuldstændig kroppens follikelstimulerende hormon- og luteiniserende hormon (LH)-produktion (ved såkaldt negativ feedbackmekanisme) og fjerner dermed "brændstoffet til testiklerne", hvorved testiklerne skrumper i størrelse. Anabole steroider medfører således sterilitet og mangel på eget testosteron (3). Selv efter ophør af misbrug med anabole steroider er det almindeligt med en kortere (måneder) eller længerevarende (flere år) perioder med vedvarende nedsat sædkvalitet og lavt testosteronniveau (nedsat libido og rejsningsbesvær) (4). Nogle brugere forsøger at imødegå bivirkningerne ved anabole steroider ved at tage antiøstrogener (bl.a. for at fjerne brystudviklingen) og/eller LH-lignende præparater (for at "peppe testiklen i gang igen"). Det er således ikke ualmindeligt, at misbrugere af anabole steroider tager en lang række forskelligartede hormonpræparater af ukendt art. Misbrugere af anabole steroider har ofte nedsat selvværd, og halvdelen misbruger også andre stoffer (4).

Opsamling

Misbrug af anabole steroider har en lang række stærkt skadelige bivirkninger inklusive nedsat frugtbarhed, og al brug frarådes.

Litteratur

1. Singhammer J, Ibsen B. Motionsdoping i Danmark: en kvantitativ undersøgelse om brug af og holdning til muskelopbyggende stoffer. Odense: Center for Forskning i Idræt, Sundhed og Civilsamfund, SDU, 2010.
2. Kovac JR, Scovell J, Ramasamy R et al. Men regret anabolic steroid use due to a lack of comprehension regarding the consequences on future fertility. *Andrologia* 2015;47:872-8.
3. Nieschlag E, Vorona E. Mechanisms in endocrinology: medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: effects on reproductive functions. *Eur J Endocrinol* 2015;173:R47-58.
4. Rasmussen JJ, Selmer C, Østergren PB et al. Former abusers of anabolic androgenic steroids exhibit decreased testosterone levels and hypogonadal symptoms years after cessation: a case-control study. *PLoS One* 2016;11:e0161208.

3.11 KOFFEIN

Sammenfatning

Koffein er en mild neurostimulant, der findes i en lang række produkter som kaffe, the, cola, kakao, chokolade og i forskellige energiprodukter. Danskerne er et af de mest kaffedrikkende folk i verden med et gennemsnitligt indtag på 3-4 kopper om dagen. Der er ikke fundet evidens for sammenhæng mellem et dagligt koffeinindtag på op til 300 mg/dag (svarende til tre kopper kaffe) og evnen til at opnå graviditet eller risikoen for graviditetstab, dødfødsel, for tidlig fødsel, medfødte misdannelser eller reduceret fostervækst. Det er usikkert, om et større koffeinindtag kan have betydning for negative graviditetsudfald pga. de modsatrettede resultater. Der er dog tilstrækkelig evidens til at konkludere, at kvinder med graviditetsønske og gravide frarådes at indtage mere end 300 mg koffein dagligt svarende til tre kopper kaffe. Der er ikke tilstrækkeligt med evidens til at konkludere, om indtaget af koffein kan påvirke sædkvalitet.

Indledning

Koffein (1,3,7-trimethylxanthin) er en mild neurostimulant. Koffein findes i en lang række produkter; specielt i filterkaffe (85 mg koffein pr. 125 ml), espressokaffe (65 mg koffein pr. 50 ml), te (30 mg koffein pr. 125 ml), cola (50 mg pr. 180 ml), kakaomælk (4 mg pr. 180 ml), mørk chokolade (100 mg pr. 100 g) og i tiltagende grad i forskellige energiprodukter (op til 80 mg pr. 250 ml) (1). Danskerne er et af de mest kaffedrikkende folk. I gennemsnit drikker hver person tre til fire kopper kaffe om dagen. Koffein absorberes hurtigt fra mave og tyndtarm. Koffein nedbrydes fortrinsvis i leveren, men den samlede omsætning er kompleks (2). Koffein fordeles hurtigt i hele kroppen efter optagelse, inklusive i hjernen, hvor kaffe har sin primære stimulerende effekt. De fleste undersøgelser er baseret på selvrapporterede oplysninger om

koffeinindtagelse, hvilket kan være behæftet med fejl, da koffeinindhold i f.eks. forskellige former for kaffe og andre produkter kan variere alt efter styrke og kopstørrelse (2).

Kvinder

Tid til graviditet

Koffeins indvirkning på frugtbarhed er blevet undersøgt i flere studier pga. en formodet skadelig virkning (3-6). Mekanismen er uklar, men ændringer i hormonniveauer og derfor indvirkning på ægløsningen er måske årsagen (7). I tidligere undersøgelser har man fundet en sammenhæng mellem forlænget tid til graviditet over 12 måneder og indtaget af koffein hos ikkerygere. Et stigende koffeinindtag forlænger tiden til graviditet, og sammenhængens styrke øges med koffeinindtaget. I et dansk studie, hvor 423 par blev fulgt, fra de planlagde at blive gravide første gang, fandt man ingen sammenhæng mellem koffeinindtag hos mænd og kvinder og sandsynligheden for at blive gravide blandt rygere. Hos ikkerygende mænd og kvinder var der til gengæld mindsket sandsynlighed for at blive gravid ved et højt indtag af koffein (8). Et forbrug på mere end tre kopper kaffe om dagen er påvist at fordoble risikoen for længere tid til graviditet sammenlignet med ingen indtagelse af koffein (8-10). Andre undersøgelser har vist modsatte resultater (5).

Graviditetstab og andre graviditetskomplikationer

I en nyligt publiceret rapport fra Vidensrådet anbefales, at gravide skal være lidt varsomme med kaffeindtaget (2). Dette skyldes, at man i talrige studier har set på sammenhængen mellem kaffe og koffeinindtag i graviditeten og risikoen for graviditetstab. Der er ikke nogen metaanalyse af sammenhængen mellem kaffe og koffeinindtag og graviditetstab, men der findes systematiske forskningsoversigter. I næsten alle case-kontrol-undersøgelser har man fundet, at koffeinindtag over

300 mg/dag i graviditeten øger risikoen for graviditetstab, hvorimod prospektive kohortestudier viser forskellige resultater. Rapporten konkluderer derfor, at gravide frarådes at indtage mere end tre kopper kaffe eller det, der svarer til 300 mg koffein dagligt, for en sikkerheds skyld. Et koffeinindtag op til 300 mg koffein pr. dag er heller ikke fundet at øge risikoen for dødfødsel, for tidlig fødsel, medfødte misdannelser eller reduceret fostervækst (2).

Mænd

Der findes en del undersøgelser om sammenhængen mellem koffeinindtagelse og sædkvalitet, men resultaterne er modstridende (11-20). I nogle undersøgelser har man fundet, at der var sammenhæng mellem koffeinindtagelse og øget bevægelighed af sædceller, mens man i andre har fundet et øget antal sædceller med unormalt udseende (12, 13, 16-18, 20) blandt mænd med høj koffeinindtagelse. I to danske undersøgelser blandt raske unge mænd fandt man ingen sammenhæng mellem koffeinindtagelse og sædkvalitet (11, 15). Til gengæld kunne man i den ene af de to danske undersøgelser finde en nedsat sædkvalitet blandt mænd der drak mere end $\frac{1}{2}$ cola dagligt (11). Jensen et al. kunne således ikke finde en negativ effekt af koffein på sædkvalitet. Dette er i overensstemmelse med en kinesisk undersøgelse blandt 796 raske mænd (18), der ligeledes fandt, at et højt colaindtag hang sammen med nedsat sædkvalitet. De danske mænd, der drak meget cola, havde dog generelt en mere usund livsstil med stillesiddende fritidsaktiviteter, junkfood og alkoholindtagelse, og selvom forfatterne tog højde for dette i analyserne, kan det være svært at vurdere, om det er cola eller en bestemt livsstil, der er forbundet med nedsat sædkvalitet.

Opsamling

Et dagligt koffeinförbrug på op til 300 mg/dag (svarende til tre kopper kaffe) har ingen betydning for evnen til at opnå $\frac{1}{2}$ graviditet eller risikoen for abort og dødfødsel. Der er nogle undersøgelser, der tyder på, at et koffeinindtag på mere end 300 mg pr. dag kan øge risikoen for spontan bort tidligt i graviditeten og kan forlænge tiden til graviditet. Litteraturen om sammenhænge mellem koffeinindtag og sædkvalitet er modstridende, og der er på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkelig med evidens til at konkludere, om indtag af koffein påvirker sædkvaliteten eller ej.

Litteratur

1. Mackus M, van de Loo AJ, Benson S et al. Consumption of caffeinated beverages and the awareness of their caffeine content among Dutch students. *Appetite* 2016;103:353-357.
2. Hermansen K, Bech BH, Dragsted LO et al. Kaffe, sundhed og sygdom. København: Vidensråd for Forebyggelse, 2015:113.
3. Hakim RB, Gray RH, Zacur H. Alcohol and caffeine consumption and decreased fertility. *Fertil Steril* 1998;70:632-7.
4. Anderson K, Nisenblatt V, Norman R. Lifestyle factors in people seeking infertility treatment – a review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2010;50: 8-20.
5. Hatch EE, Wise LA, Mikkelsen EM et al. Caffeinated beverage and soda consumption and time to pregnancy. *Epidemiology* 2012;23: 393-401.
6. Gormack AA, Peek JC, Derraik JG et al. Many women undergoing fertility treatment make poor lifestyle choices that may affect treatment outcome. *Hum Reprod* 2015;30:1617-24.
7. Homan GF, Davies M, Norman R. The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the general population and those undergoing infertility treatment: a review. *Hum Reprod Update* 2007;13:209-23.
8. Jensen TK, Henriksen TB, Hjollund NH et al. Caffeine intake and fecundability: a follow-up study among 430 Danish couples planning their first pregnancy. *Reprod Toxicol* 1998;12:289-295.
9. Hatch EE, Bracken MB. Association of delayed conception with caffeine consumption. *Am J Epidemiol* 1993;138:1082-92.
10. Bolumar F, Olsen J, Rebagliato M et al, European Study Group on Infertility Subfecundity. Caffeine intake and delayed conception: a European multicenter study on infertility and subfecundity. *Am J Epidemiol* 1997;145: 324-34.
11. Jensen TK, Skakkebaek NE, Asklund C et al. Caffeine intake and semen quality: a study of 2,554 young Danish men. *Am J Epidemiol* 2010;171:883-91.
12. Marshburn PB, Sloan CS, Hammond MG. Semen quality and association with coffee drinking, cigarette smoking, and ethanol consumption. *Fertil Steril* 1989;52:162-5.
13. Oldereid NB, Rui H, Purvis K. Lifestyles of men in barren couples and their relationships to sperm quality. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;43:51-7.
14. Parazzini F, Marchini M, Tozzi L et al. Risk factors for unexplained dyspermia in infertile men: a case-control study. *Arch Androl* 1993;31:105-13.
15. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Bonde JP et al. Semen quality according to prenatal coffee and present caffeine exposure: two decades of follow-up of a pregnancy cohort. *Hum Reprod* 2008;23:2799-805.
16. Sobreiro BP, Lucon AM, Pasqualotto FF et al. Semen analysis in fertile Patients undergoing vasectomy: reference values and variations according to age, length of sexual abstinence, seasonality, smoking habits and caffeine intake. *Sao Paulo Med J* 2005;123:161-6.

17. Vine MF, Setzer RW Jr, Everson RB et al. Human sperm morphometry and smoking, caffeine, and alcohol consumption. *Reprod Toxicol* 1997;11:179-84.
18. Yang H, Chen Q, Zhou N et al. Lifestyles associated with human semen quality: results from MARHCS Cohort Study in Chongqing, China. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(28):e1166.
19. Sadeu JC, Hughes CL, Agarwal S et al. Alcohol, drugs, caffeine, tobacco, and environmental contaminant exposure: reproductive health consequences and clinical implications. *Crit Rev Toxicol* 2010;40:633-52.
20. Jurewicz J, Radwan M, Sobala W et al. Lifestyle and semen quality: role of modifiable risk factors. *Syst Biol Reprod Med* 2014;60:43-51.

3.12 KOST

Sammenfatning

En god ernæringstilstand hænger ofte sammen med en generel sund livsstil, der ikke omfatter rygning eller overvægt, som der er evidens for, begge kan påvirke frugtbarheden. Der findes mange hypoteser om forskellige fødevarer og diæters betydning for frugtbarheden, men der er på nuværende tidspunkt ikke videnskabelig evidens for en gavnlig effekt af hverken specielle diæter, fødevarer eller kosttilskud i forhold til at forbedre sandsynligheden for graviditet og fødsel af et levende barn eller sædkvaliteten. Der er ikke tilstrækkelig ny videnskabelig evidens til at ændre de eksisterende officielle kostanbefalinger fra Fødevarestyrelsen. Der er god evidens for at anbefale tilskud med D-vitamin til kvinder med lav D-vitamin status (< 50 nmol 25(OH)D/l). For overvægtige kvinder med polycystisk ovarie-syndrom (PCOS) kan vægttab anbefales for at opnå regelmæssig ægløsning og hermed større sandsynlighed for at opnå graviditet. Kostens betydning for sædkvalitet er stadig uafklaret, men evidensen tyder på en sammenhæng mellem en sund kost og god sædkvalitet. Der er på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkeligt med velgennemførte undersøgelser til at vurdere D-vitamins rolle i forhold til sædkvalitet. Mænd, der ønsker at få børn, anbefales at spise en sund og varieret kost.

Indledning

Mennesket har behov for energigivende næringsstoffer (kulhydrat, fedt og protein) og for vitaminer, mineraler og sporstoffer. Vitaminer, mineraler og sporstoffer er essentielle næringsstoffer, som ikke kan produceres i den menneskelige organisme, hvorfor det er livsnødvendigt, at de tilføres udefra med føden. Kulhydrat, fedt og protein kan i vidt omfang erstatte hinanden som energikilder og byggesten. Nogle af de bestanddele, som indgår

i henholdsvis protein og fedt, er dog essentielle i små mængder. Kosten og dens sammensætning har stor betydning for befolkningens sundhedstilstand, og uhensigtsmæssige kostvaner kan være en medvirkende årsag til udviklingen af de store folkesygdomme, som f.eks. hjerte-kar-sygdomme, type 2-diabetes, kræft og knogleskørhed.

Der findes meget få velgennemførte studier om vitaminer, mineraler og kosttilskud i forhold til nedsat frugtbarhed. Herudover findes kun få valide studier vedr. kostsammensætning, antioxidanter og D-vitamin. Derfor indeholder kostafsnittet udelukkende en gennemgang af de nyere studier og studier, der er relevante i dansk sammenhæng.

Kvinder

Kosttilskud og frugtbarhed

Generelt findes meget få randomiserede studier om kosttilskud og frugtbarhed. De fleste studier, der findes, handler om specifikke indholdsstoffer i kosten, såsom vitaminer og mineraler. Studierne er ofte små, med selekterede grupper, kort opfølgingsperiode og ingen kontrolgrupper, dvs. randomiserede studier (1, 2). I det følgende fokuseres der derfor på metaanalyser og systematiske forskningsoversigter.

Antioxidanter

Der er fremsat hypoteser om, at antioxidanter muligvis har en gunstig indvirkning på mænds frugtbarhed. Denne gavnlige indvirkning har ikke kunnet genfindes hos kvinder. I en ny, randomiseret, kontrolleret undersøgelse med 218 kvinder i fertilitetsbehandling fandt man ingen forskel i antal graviditeter eller ægkvalitet hos de kvinder, der fik antioxidanttilskud i to en halv måned før ægudtagning/graviditet. Tilskuddet var en kombination af A-vitamin 3.000 IE, d-alpha Tocopheryl acid (E-vitamin) 15 IE, ascorbinsyre (C-vitamin) 90 mg, Zink 11 mg, molybdenum 45 µg, selen 55 µg,

biotin 10 µg og bioflavonoid 100 mg (3). I en stor metaanalyse fra Cochrane med 28 randomiserede kontrollerede studier med 3.548 kvinder undersøgte man ligeledes, om kosttilskud med antioxidanter (herunder forskellige kombinationer af C-vitamin, E-vitamin, myo-inositol, melatonin og selen) gav en højere graviditetsrate, end placebo gjorde. Generelt var kvaliteten af studierne dog meget lav, og i metaanalysen fandt man ingen gavnlig effekt på graviditetsrate eller øget sandsynlighed for et levendefødt barn ved tilskud af antioxidanter i de givne mængder (4). I et interventionsstudie med 313 kvinder har man dog fundet en gavnlig effekt af C-vitamin hos kvinder med PCOS og for lav koncentration af progesteron i perioden efter ægløsning (5). På nuværende tidspunkt er der ikke videnskabelig evidens for at anbefale kvinder kosttilskud med antioxidanter for at øge sandsynligheden for spontan graviditet eller graviditet ved fertilitetsbehandling (6).

D-vitamin

Debatten om hvad der er en optimal D-vitamin status har været stor. I Danmark har man fulgt den kliniske praksis, hvor en D-vitaminkoncentration < 25 nmol 25(OH)D/l svarer til mangel på D-vitamin, 25-50 nmol 25(OH)D/l svarer til insuffICIENT D-vitamin status, og > 50 nmol 25(OH)D/l anses som tilstrækkelig D-vitamin status.

Man har i flere studier har undersøgt sammenhængen mellem D-vitaminstatus og resultatet af fertilitetsbehandling. I en oversigtsartikel konkluderede man, at kvinder med lav D-vitaminstatus (25(OH)D < 50 nmol/l i blodet) muligvis har en nedsat sandsynlighed for graviditet (7). Det kan måske skyldes indflydelsen af D-vitamin på slimhinden i livmoderen, da slimhinden ved D-vitamin < 50 nmol 25(OH)D/l har vist sig at være mindre modtagelig for et befrugtet æg (8). Fedme og mindsket udsættelse for sollys øger risikoen for

mangel på D-vitamin (7). Den nuværende evidens tyder på, at tilskud med D-vitamin kun er nødvendigt, hvis kvinden har lav D-vitaminstatus, dvs. en plasmakoncentration på < ca. 50 nmol 25(OH)D/l (9). I disse tilfælde anbefales et tilskud på 20 µg D-vitamin/dag (800 IE/dag) (10). Som forebyggende tilskud anbefales et tilskud på 10 µg D-vitamin/dag (400 IE/dag) til gravide, voksne med mørk hud, voksne, som bærer en tildækkende påklædning om sommeren, eller som sjældent kommer udendørs, eller som undgår sollys (10).

Vegetabilsk protein, umættede fedtsyrer, fedtfattige mejeriprodukter og jerntilskud

Enkelte studier peger på, at kostens sammensætning kan påvirke kvindens ægløsning. I en otte-årskohorteundersøgelse med 18.555 kvinder fandt man, at hvis man i 5% af det totale energiindtag erstattede animalsk protein med vegetabilsk protein, blev der påvist en beskyttende effekt i forhold til infertilitet forårsaget af manglende ægløsning (11). Denne sammenhæng er dog ikke blevet undersøgt nærmere i andre studier, og resultatet skal derfor tolkes med forsigtighed. I et andet studie af samme forskergruppe fandt man, at hvis 2% af det samlede energiindtag stammede fra transfedtsyre, var risikoen for uregelmæssige ægløsninger dobbelt så stor, som hvis energiindtaget stammede fra enkeltumættet fedt (12). Chavarro et al (13) fandt, at kvinder, der spiste en såkaldt "fertiliseringsdiæt" (enkeltumættede fedtsyrer i forhold til transfedtsyrer, vegetabilsk protein fremfor animalsk protein, højt fedtindhold fremfor lavt fedtindhold i mejeriprodukter, et nedsat glykæmisk index, og et øget indtag af jern og multivitaminer), havde lavere risiko for nedsat frugtbarhed forårsaget af manglende ægløsning (13-16). Samlet er der dog ikke på nuværende tidspunkt tilstrækkelig evidens for at ændre de eksisterende officielle kostanbefalinger fra Fødevarestyrelsen (se faktaboks) (17).

**Fødevarestyrelsens officielle
kostenbefalinger (17)**

- › Spis varieret, ikke for meget og vær fysisk aktiv
- › Spis frugt og mange grønsager
- › Spis mere fisk
- › Vælg fuldkorn
- › Vælg magert kød og kødpålæg
- › Vælg magre mejeriprodukter
- › Spis mindre mættet fedt
- › Spis mad med mindre salt
- › Spis mindre sukker
- › Drik vand.

Der er dog nogle fødevarer og stoffer, man som gravid skal være særligt opmærksom på eller helt undgå. Gravide kvinder anbefales at undgå lever, store rovfisk og begrænse indtaget af dåsetun og østersølaks. For mere information om dette henvises til Sundhedsstyrelsens pjece "Sunde vaner, før, under og efter graviditeten" (18).

Kost og graviditetstab

I et stort amerikansk prospektivt kohortestudie af 15.950 graviditeter hos 11.072 (1992-2009) fandt man ingen sammenhæng mellem kostsammensætning ("middelhavskost" og "fertiliseringsdiæt") og risikoen for graviditetstab og intrauterin fosterdød (19).

I et dansk prospektivt kohortestudie med 1.683 gravide fandt man en øget risiko for graviditetstab ved D-vitaminmangel defineret som et niveau af 25(OH)D < 50 nmol/l. En lav D-vitaminstatus hang sammen med mere end to gange øget risiko for graviditetstab (20). Derimod fandt man i et retrospektivt studie med 310 kvinder ikke nogen sammenhæng med D-vitaminmangel (defineret som < 75 nmol/l) og og risiko for graviditetstab

i den tidlige graviditet indtil uge 12 (21). I et case-kontrol-studie med 5.109 gravide fandt man ligeledes ingen sammenhæng mellem lav D-vitaminstatus (defineret som < 50 nmol/l) og øget risiko for abort i tidlig graviditet (22). Der er ligeledes ingen klar evidens for sammenhæng mellem D-vitaminmangel og risiko for graviditetstab.

Derfor er der på nuværende tidspunkt ingen evidens for en sammenhæng mellem kost og graviditetstab.

Kost og polycystisk ovarie-syndrom

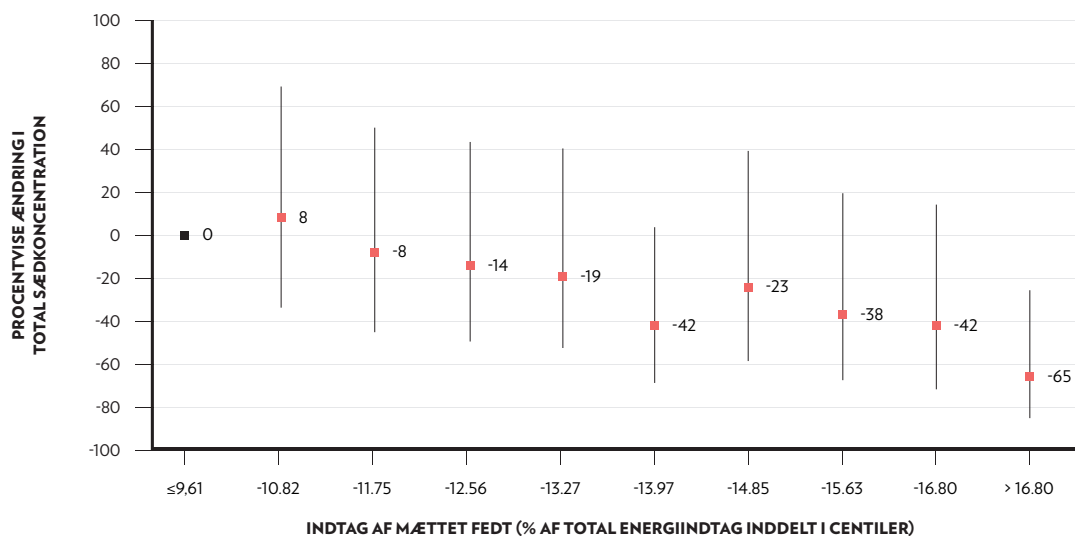
Kvinder med PCOS har risiko for metaboliske forstyrrelser i form af insulinresistens, øget abdominalt fedt (forhøjet hofte-talje-ratio) og har ofte et lavere niveau af D-vitamin, end raske kvinder har (7). Overvægt kan forværre disse symptomer og øge risikoen for langtidskonsekvenser i form af type 2-diabetes og graviditetsbetinget diabetes, hjerte-kar-sygdomme og kræft i livmoderen (23, 24). Kvinder med PCOS anbefales D-vitamintilskud, hvis deres niveau er < 50 nmol/l (25).

I en systematisk forskningsoversigt gennemgik man forskellige diæter (hypokalorisk diæt, lavt glykæmisk indeks, højt proteinindtag, lavt fedtindtag) hos overvægtige kvinder med PCOS mhp. at vurdere den mest effektive diæt og evt. gunstig indvirkning på menstruation og frugtbarhed (26). Konklusionen var, at væggtab var den vigtigste komponent for at opnå regelmæssig menstruation, øget sandsynlighed for graviditet, bedre livskvalitet og færre depressioner. Dog oplevede kvinder på hypokalorisk diæt med lavt glykæmisk indeks en bedre regulering af deres menstruationer sammenlignet med de andre diæter (26).

Myo-inositol og nedbrydningsproduktet D-chiro-inositol har indflydelse på cellernes respons på insulin (27). Myo-inositol menes at øge følsom-

→ FIGUR 13

Sammenhængen mellem BMI og dårlig sædkvalitet afbildet for kategorier af BMI. Odds ratio og 95% konfidensinterval for at have total sædcelletal <40 mio./ml sæd blandt mænd med lavt (< 18,5 kg/m²) eller højt (> 25,0 kg/m²) BMI sammenlignet med hos normalvægtige mænd (18,5-24,9 kg/m²) (15).



heden for insulin, regulere glukoseudskillelsen og nedsætte insulinniveauet i blodet hos kvinder med PCOS. I en ny forskningsoversigt finder man, at mindst tre måneders behandling med myo-inositol har gavnlig effekt på ægkvaliteten under fertilitetsbehandling hos kvinder med PCOS (28). I få, mindre studier har man påvist en gavnlig effekt af myo-inositol til at opnå regelmæssig ægløsning, normalisere fedtindholdet i blodet og sænke forhøjede androgener (29).

Overordnet viser de eksisterende studier en gavnlig effekt af myoinositol i forhold til bedring af insulinresistensen og hermed formentlig kvinders frugtbarhed. Studierne er små og grupperne ofte heterogene, hvorfor der mangler en stor, randomiseret kontrolleret undersøgelse, før man kan vurdere, om kvinder med PCOS kan have gavn af at indtage tilskud med myoinositol.

Mænd

Der findes ingen egentlige interventionsundersøgelser, hvor mænd er blevet randomiserede til forskellige kosttyper, så de foreliggende undersøgelser er ofte tværsnitsundersøgelser. En nylig gennemgang af syv observationsundersøgelser om kost og sædkvalitet konkluderede man, at kost spiller en rolle for sædkvalitet (30). En undersøgelse fandt, at en kost bestående af frugt og grøntsager og lav indtagelse af kød og forarbejdede fødevarer hang sammen med øget bevægelighed af sædceller (31), og i flere studier (32-35) har man fundet, at en kost med højt fedtindhold (enten forarbejdede fødevarer eller rødt kød) og sukker var sammenhængende med nedsat sædkvalitet. Mænd, der spiste meget fisk eller mange mælkeprodukter (især mælk) med lavt fedtindhold, havde bedre sædkvalitet (35). Både blandt 99 amerikanske mænd i in vitro fertilise-

ringsbehandling (36) og blandt 701 unge danske mænd (37) hang en kost, som var rig på mættet fedt (f.eks. oksekød og smør), sammen med især nedsat sædkoncentration. Interessant nok var reduktionen i den samme størrelsesorden i de to undersøgelser, således, at mænd med den højeste fjerdedel indtagelse af mættet fedt havde ca. 40% reduktion sædkvalitet i forhold til mænd med den laveste fjerdedel indtagelse (36, 37). I Figur 13 ses sammenhængen mellem indtag af mættet fedt og sædkoncentration i det danske studie (37). Eksempelvis ses det af figuren, at mænd der spiser næstmindst mættet fedt (gruppe 3) havde en 8% reduktion i sædkoncentrationen i forhold til referencegruppen (gruppe 1). Sammenhængen var signifikant dosis-respons-sammenhæng (37).

Kosttilskud og frugtbarhed

Antioxidant tilskud

I et Cochrane-review om betydningen af antioxidant tilskud til mænd og graviditetschance og sædkvalitet har man foreslået, at antioxidanttilskud til mænd i fertilitetsbehandling kan forbedre deres sandsynlighed for at få et levendefødt barn med op til fire gange (38). Det er imidlertid vanskeligt at udelukke publikationsbias, hvor kun studier, der viser en positiv sammenhæng, offentliggøres. Samtidig var de fleste af de inkluderede undersøgelser ikke designet til at se på sammenhængen mellem antioxidanttilskud og sædkvalitet, og mændene fik mange forskellige former for og doser af tilskud, så det er vanskeligt på denne baggrund at sige noget om effekten af tilskuddene på mænds frugtbarhed (39). I en nyligt publiceret forskningsoversigt af 16 undersøgelser om kosttilskud og sædkvalitet kom man til samme konklusion (30). Det er derfor ikke på nuværende tidspunkt tilstrækkeligt videnskabeligt belæg for at anbefale antioxidanttilskud til mænd med frugtbarhedsproblemer.

D-vitamin

Et højt niveau af D-vitamin i blodet er i observerende undersøgelser fundet at hænge sammen med en højere produktion og kvalitet af sædcellerne hos både fertile og infertile mænd. I de fleste studier hvor man undersøger effekten af D-vitamin, sammenligner man blot D-vitaminiveauet blandt fertile og infertile mænd (40-44) eller blandt normale mænd med god og mindre god sædkvalitet (45-56). Det kan derfor være svært at svare på, om det er den lave D-vitaminstatus, der er medvirkende årsag til infertilitet i den type undersøgelser, eller om en god D-vitamin status nærmere er en markør for en generel sund livsstil.

Der er kun to mindre interventionsundersøgelser, hvor infertile mænd er blevet behandlet med D-vitamin alene eller i kombination med calcium (57-58). I den ene undersøgelse gav man D-vitamin (200 IU/dag) i kombination med et calciumtilskud (600 mg/dag) (57). Her fandt man, at sædkvaliteten og graviditetsraten steg efter 3 måneders behandling. D-vitamin blev i denne undersøgelse givet i kombination med calcium, og det er derfor ikke muligt at vurdere hvor stor en andel af effekten, der skyldes D-vitamin (57). I den anden interventionsundersøgelse deltog 54 mænd med lav D-vitamin status og dårlig sædkvalitet. Her fandt man en ikke-signifikant reduktion i antallet af mænd med dårlig sædkvalitet efter tilskud med D-vitamin i 3 måneder (58). Størrelsen på tilskuddet er ikke oplyst, ikke hvilket er en væsentlig svaghed ved undersøgelsen.

På nuværende tidspunkt er der således ikke tilstrækkeligt med velgennemførte undersøgelser til at vurdere D-vitamins rolle i forhold til sædkvalitet. Mænd anbefales derfor at følge de nuværende officielle kostenbefalinger.

Opsamling

Der findes efterhånden talrige studier om kosttilskud til kvinder og sandsynligheden for graviditet, men meget få med høj kvalitet og valide resultater (59). Kvinder med graviditetsønske bør spise en sund og varieret kost. Der er god evidens for, at overvægtige kvinder med PCOS bør tabe sig for at opnå regelmæssige ægløsninger/menstruationer, øge sandsynligheden for graviditet og nedsætte risikoen for langtidskonsekvenser (type 2-diabetes, hjerte-kar-sygdomme, endometriecancer). Kvinder, både med og uden PCOS, der ønsker at blive gravide bør være opmærksomme på deres D-vitamin status. Hvis deres D-vitamin status er lav ($< 50 \text{ nmol } 25(\text{OH})\text{D}/\text{l}$), er der god evidens for at anbefale tilskud med D-vitamin.

Der findes talrige undersøgelser om sammenhængen mellem indtagelse af kosttilskud, sandsynligheden for graviditet og sædkvalitet. Samlet er der ikke en entydig sammenhæng, selvom man i nogle nyere undersøgelser har peget på en sammenhæng mellem lav D-vitaminstatus og nedsat og sædkvalitet. Mænd, der ønsker at få børn, anbefales derfor at spise en sund og varieret kost.

Litteratur

1. Clark NA, Will M, Moravek MB et al. A systematic review of the evidence for complementary and alternative medicine in infertility. *Int J Gynaecol Obstet* 2013;122:202-6.
2. Urman B, Oktem O. Food and drug supplements to improve fertility outcomes. *Semin Reprod Med* 2014;32:245-52.
3. Youssef MA, Abdelmoty HI, Elashmwi HA et al. Oral antioxidants supplementation for women with unexplained infertility undergoing ICSI/IVF: randomized controlled trial. *Hum Fertil (Camb)* 2015;18:38-42.
4. Showell MG, Brown J, Clarke J et al. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD007807.
5. Grajecki D, Zyriax BC, Buhling KJ. The effect of micronutrient supplements on female fertility: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:1463-71.
6. Agarwal A, Durairajanayagam D, du Plessis SS. Utility of antioxidants during assisted reproductive techniques: an evidence based review. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12:112.
7. Dabrowski FA, Grzechocinska B, Wielgos M. The role of vitamin D in reproductive health – a Trojan horse or the golden fleece? *Nutrients* 2015;7:4139-53.
8. Grzechocinska B, Dabrowski FA, Cyganek A et al. The role of vitamin D in impaired fertility treatment. *Neuro Endocrinol Lett* 2013;34:756-62.

9. Irani M, Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review. *Fertil Steril* 2014;102:460-8.
10. D-vitamin, mangel. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/lægehaandbogen/endokrinologi/tilstande-og-sygdomme/knoglevaev-og-vitamin-d/d-vitamin-mangel/> (29. sep 2016).
11. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA et al. Protein intake and ovulatory infertility. *Am J Obstet Gynecol* 2008a;198:210 e1-7.
12. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA et al. Dietary fatty acid intakes and the risk of ovulatory infertility. *Am J Clin Nutr* 2007a;85:231-7.
13. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner B et al. A prospective study of dairy foods intake and anovulatory infertility. *Hum Reprod* 2007;22:1340-7.
14. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA et al. Diet and lifestyle in the prevention of ovulatory disorder infertility. *Obstet Gynecol* 2007;110:1050-8.
15. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA et al. Use of multivitamins, intake of B vitamins, and risk of ovulatory infertility. *Fertil Steril* 2008;89:668-76.
16. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA et al. A prospective study of dietary carbohydrate quantity and quality in relation to risk of ovulatory infertility. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:78-86.
17. De officielle kostråd 3. udg., 1. oplag. Miljø- og fødevareministeriet, Fødevarestyrelsen, 2015.
18. Sunde vaner før, under og efter graviditet 6. udg. Sundhedsstyrelsen, 2015.
19. Gaskins AJ, Rich-Edwards JW, Hauser R et al. Prepregnancy dietary patterns and risk of pregnancy loss. *Am J Clin Nutr* 2014;100:1166-72.
20. Andersen LB, Jorgensen JS, Jensen TK et al. Vitamin D insufficiency is associated with increased risk of first-trimester miscarriage in the Odense Child Cohort. *Am J Clin Nutr* 2015;102:633-8.
21. Flood-Nichols SK, Tinnemore D, Huang RR et al. Vitamin D deficiency in early pregnancy. *PLoS One* 2015;10:e0123763.
22. Schneuer FJ, Roberts CL, Guilbert C et al. Effects of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the first trimester on subsequent pregnancy outcomes in an Australian population. *Am J Clin Nutr* 2014;99:287-95.
23. Rondanelli M, Perna S, Faliva M et al. Focus on metabolic and nutritional correlates of polycystic ovary syndrome and update on nutritional management of these critical phenomena. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290:1079-92.
24. ESHRE. Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women. *Hum Reprod Update* 2012;18:586-99.
25. Lerchbaum E, Rabe T. Vitamin D and female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014;26:145-50.

26. Moran LJ, Ko H, Misso M et al. Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review to inform evidence-based guidelines. *J Acad Nutr Diet* 2013;113:520-45.
27. Fibæk C, Fürst S. *Hormonel harmoni*. 1 udg. København: People's Press, 2016.
28. Bevilacqua A, Carlomagno G, Gerli S et al. Results from the International Consensus Conference on myo-inositol and D-chiro-inositol in Obstetrics and Gynecology – assisted reproduction technology. *Gynecol Endocrinol* 2015;31:441-6.
29. Unfer V, Carlomagno G, Dante G et al. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecol Endocrinol* 2012;28:509-15.
30. Giahi L, Mohammadmoradi S, Javidan A et al. Nutritional modifications in male infertility: a systematic review covering 2 decades. *Nutr Rev* 2016;74:118-30.
31. Gaskins AJ, Colaci DS, Mendiola J et al. Dietary patterns and semen quality in young men. *Hum Reprod* 2012;27:2899-907.
32. Braga DP, Halpern G, Figueira RC et al. Food intake and social habits in male patients and its relationship to intracytoplasmic sperm injection outcomes. *Fertil Steril* 2012;97:539.
33. Eslamian G, Amirjannati N, Rashidkhani B et al. Intake of food groups and idiopathic asthenozoospermia: a case-control study. *Hum Reprod* 2012;27:3328-36.
34. Mendiola J, Torres-Cantero AM, Moreno-Grau JM et al. Food intake and its relationship with semen quality: a case-control study. *Fertil Steril* 2009;91:812-8.
35. Afeiche MC, Bridges ND, Williams PL et al. Dairy intake and semen quality among men attending a fertility clinic. *Fertil Steril* 2014;101:1280-7.
36. Attaman JA, Toth TL, Furtado J et al. Dietary fat and semen quality among men attending a fertility clinic. *Hum Reprod* 2012;27:1466-74.
37. Jensen TK, Heitmann BL, Blomberg Jensen M et al. High dietary intake of saturated fat is associated with reduced semen quality among 701 young Danish men from the general population. *Am J Clin Nutr* 2013;97:411-8.
38. Showell MG, Brown J, Clarke J et al. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD007807.
39. Jensen TK, Skakkebaek NE, Jørgensen N et al. Antioxidanter og mandlig subfertilitet – en gennemgang af et Cochrane review. *Ugeskr Læger* 2011;173:3253-5.
40. Blomberg Jensen M, Jørgensen A, Nielsen JE et al. Expression of the vitamin D metabolizing enzyme CYP24A1 at the annulus of human spermatozoa may serve as a novel marker of semen quality. *Int J Androl* 2012;35:499-510.
41. Blomberg Jensen M, Gerner Lawaetz J, Andersson AM et al. Vitamin D deficiency and low serum Ca²⁺ are linked with semen quality and sex steroid levels in infertile men. *Hum Reprod* 2016;31:1875-85.

-
42. Yang B, Sun H, Wan Y et al. Associations between testosterone, bone mineral density, vitamin D and semen quality in fertile and infertile Chinese men. *Int J Androl* 2012;35:783-92.
43. Tartagni M, Matteo M, Baldini D et al. Males with low serum levels of vitamin D have lower pregnancy rates when ovulation induction and timed intercourse are used as a treatment for infertile couples: results from a pilot study. *Reprod Biol Endocrinol* 2015;13:127.
44. Lerchbaum E, Pilz S, Trummer C et al. Serum vitamin D levels and hypogonadism in men. *Andrology* 2014;2:748-54.
45. Blomberg Jensen M, Bjerrum PJ, Jessen TE et al. Vitamin D is positively associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa. *Hum Reprod* 2011;26:1307-17.
46. Ramlau-hansen CH, Moeller UK, Bonde JP et al. Are serum levels of vitamin D associated with semen quality? Results from a cross-sectional study in young healthy men. *Fertil Steril* 2010;95:1000-4.
47. Lee DM, Tajar A, Pye SR et al. Association of hypogonadism with vitamin D status: The European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol* 2012;166:77-85.
48. Jorde R, Grimnes G, Hutchinson MS et al. Supplementation with vitamin D does not increase serum testosterone levels in healthy males. *Horm Metab Res* 2013;45:675-81.
49. Hammoud AO, Meikle AW, Peterson CM et al. Association of 25-hydroxy-vitamin D levels with semen and hormonal parameters. *Asian J Androl* 2012;14:855-9.
50. Välimäki VV, Alfthan H, Ivaska KK et al. Serum estradiol, testosterone, and sex hormone-binding globulin as regulators of peak bone mass and bone turnover rate in young Finnish men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3785-9.
51. Wulaningsih W, van Hemelrijck M, Michaelsen K et al. Association of serum inorganic phosphate with sex steroid hormones and vitamin D in a nationally representative sample of men. *Andrology* 2014;2:967-76.
52. Ceglia L, Chiu GR, Harris SS et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and physical function in adult men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:370-6.
53. Wang N, Han B, Li Q et al. Vitamin D is associated with testosterone and hypogonadism in Chinese men: Results from a cross-sectional SPECT-China study. *Reprod Biol Endocrinol* 2015;13:74.
54. Nimptsch K, Platz EA, Willett WC et al. Association between plasma 25-OH vitamin D and testosterone levels in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:106-12.
55. Tak YJ, Lee JG, Kim YJ et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and testosterone deficiency in middle-aged Korean men: a cross-sectional study. *Asian J Androl* 2015;17:324-8.

- 56. Rafiq R, van Schoor NM, Sohl E et al. Associations of vitamin D status and vitamin D-related polymorphisms with sex hormones in older men. *J Steroid Biochem Mol Biol* 21. nov 2015 (epub ahead of print).
- 57. Deng XL, Li YM, Yang XY et al. Efficacy and safety of vitamin D in the treatment of idiopathic oligoasthenozoospermia. *Natl J Androl* 2015;20:1082-5.
- 58. Heijboer AC, Oosterwerff M, Schroten NF et al. Vitamin D supplementation and testosterone concentrations in male human subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;31:105-10.
- 59. Fontana R, Torre SD. The Deep Correlation between energy metabolism and reproduction: a view on the effects of nutrition for women fertility. *Nutrients* 2016;8:87.

3.13 PSYKISK VELBEFINDENDE

Sammenfatning

Et pars psykiske velbefindende er truet, når de ikke kan indfri deres ønske om at få et barn. Det er veldokumenteret, at stress og depression er betydeligt hyppigere blandt kvinder med gentagne graviditetstab end blandt andre kvinder, og det er veldokumenteret, at stress kan påvirke sædkvaliteten hos mænd. Det ser desuden ud til, at der er en sammenhæng mellem forhøjet stressniveau og øget tid til graviditet samt øget risiko for infertilitet blandt kvinder/par, der forsøger at få børn uden hjælp fra fertilitetsbehandling. Samme sammenhæng kan ikke sikkert påvises blandt kvinder og par, der er i fertilitetsbehandling. Det er uafklaret, om en bedring i det psykiske velbefindende kan øge sandsynligheden for graviditet blandt kvinder og par, der forsøger at få børn både med og uden fertilitetsbehandling. Der mangler således yderligere forskning med ordentligt validerede stressmålinger samt undersøgelser, hvor man belyser sammenhænge og mekanismerne mellem på den ene side psykisk velbefindende og på den anden side frugtbarhed. På nuværende tidspunkt må barnløse par informeres om den usikre evidens og støttes i tiltag, der kan øge deres psykiske velbefindende for bedre at kunne håndtere den usikkerhed, der er forbundet med nedsat frugtbarhed.

Indledning

Et pars psykiske velbefindende er truet, når de ikke kan indfri deres ønske om at få et barn. I studier, hvor man undersøger sammenhænge mellem psykisk velbefindende og frugtbarhed, anvendes forskellige mål for psykisk velbefindende. Ofte anvendte mål er oplevet stress – enten generelt oplevet stress eller stressbelastningen specifikt i forhold til nedsat frugtbarhed/ufrivillig barnløshed. Typiske mål for stress er selvrapporteret niveau af angst, uro og bekymring, niveauet af depressive

symptomer og belastende livsbegivenheder (f.eks. sygdom og dødsfald) samt forandringer i samlivsstatus. Stress kan også måles ved biomarkører (f.eks. kortisolkoncentrationen i hår eller urin). I hovedparten af de studier, der foreligger, har man fokuseret på psykisk velbefindende blandt par i fertilitetsbehandling. Der foreligger kun få studier om psykisk velbefindende blandt par, der forsøger at opnå graviditet uden fertilitetsbehandling.

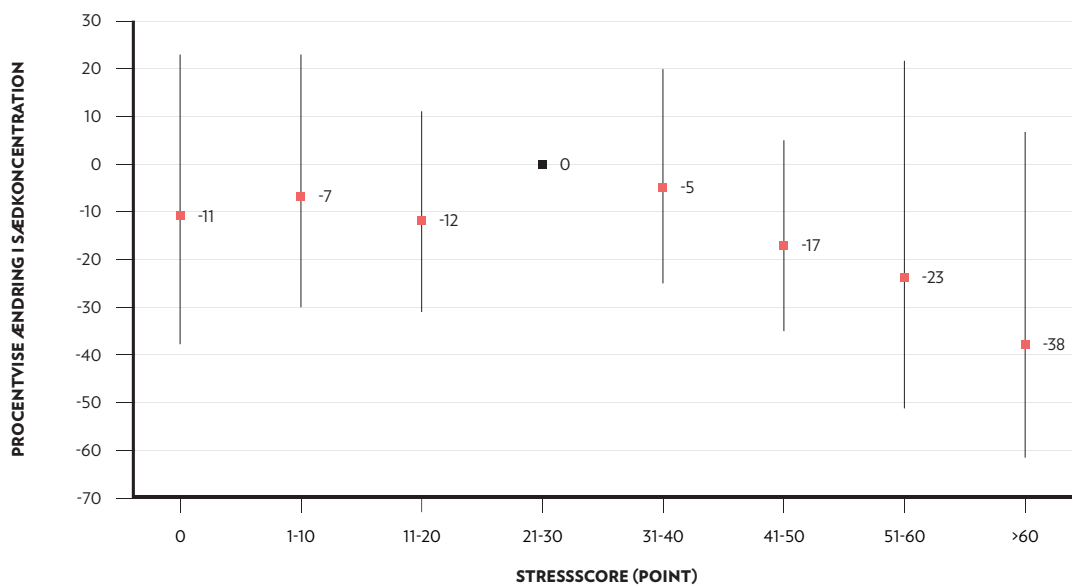
Kvinder

I en stor dansk undersøgelse, hvor man fulgte 430 par, der forsøgte at opnå graviditet, sammenholdt man psykisk velbefindende med tid til graviditet og fandt, at de, der havde højest oplevet stressniveau, havde længere menstruationscyklus og længst tid til graviditet (1). Tilsvarende blev det i en amerikansk undersøgelse med 501 par, der forsøgte at opnå graviditet, fundet, at højt niveau af stress, vurderet ved mængden af stresshormon i spyt, resulterede i længere tid til graviditet og øget risiko for infertilitet (2). I en ny stor amerikansk undersøgelse med 2.146 kvinder, der forsøgte at blive gravide, fandt man en sammenhæng mellem stress og depressive symptomer og nedsat sandsynlighed for at opnå graviditet (3). Det tyder således på, at stress kan være sammenhængende med længere tid til graviditet og infertilitet. Der foreligger ikke undersøgelser, hvor man har set, om det at øge det psykiske velbefindende også førte til kortere tid til graviditet.

I 2011 blev der publiceret to store metaanalyser om psykisk velbefindende og frugtbarhed. Den ene metaanalyse er baseret på 14 studier med i alt 3.583 kvinder, der var henvist til fertilitetsbehandling (4). I denne metaanalyse undersøgte man sammenhængen mellem kvindernes psykiske velbefindende før og efter et enkelt forsøg med fertilitetsbehandling og sandsynligheden for at opnå en graviditet. Kvinder, der havde et dårligere psykisk velbefindende (øget niveau af depressive symptomer, angst,

→ **FIGUR 14**

Sammenhængen mellem selvrapporteret stressscore (0-100, hvor 100 er højest) og sædkoncentration i procent. Tallene beskriver det procentvise fald i sædkoncentration (og 95% konfidensinterval) for denne stressscore i forhold til en reference, som er en stressscore på 21-30 (12).



uro og bekymring) forud for behandlingsforsøget, havde den samme sandsynlighed for at opnå graviditet ved efterfølgende fertilitetsbehandling, som kvinder, der havde et godt psykisk velbefindende forud for behandlingsforsøget. I den anden metaanalyse (5), der er baseret på 31 studier med 4.902 kvinder i fertilitetsbehandling, blev der fundet en lille, men signifikant lavere sandsynlighed for en graviditet efter fertilitetsbehandling blandt kvinder med stress og forøget niveau af angst, uro og bekymring end blandt kvinder med godt psykisk velbefindende. I studiet fandt man ingen sammenhæng mellem niveau af depressive symptomer og sandsynligheden for at opnå en graviditet.

Om interventioner, der er rettet mod at forbedre det psykiske velbefindende, også øger sandsynligheden for graviditet er ikke entydigt vurderet

ud fra den eksisterende litteratur (6-9). I den seneste grundige systematiske forskningsoversigt konkluderes det, at trods 39 studier med knapt 5.000 personer er studierne gennemgående af lav forskningsmæssig kvalitet, og derfor kan der ikke konkluderes på effekten af disse tiltag (10).

Stress og depression er betydeligt hyppigere blandt kvinder, der har haft gentagne graviditetstab, end blandt kvinder, der ikke har dette problem og ønsker at opnå graviditet (11). Der findes ikke data, der viser, om de kvinder, der har haft gentagne graviditetstab og har stress eller depression, har en ringere sandsynlighed for at opnå fødsel af et levende barn end dem, der ikke har stress eller depression.

Mænd

I flere undersøgelser (12, 13) har man fundet sammenhæng mellem sædkvalitet og forskellige typer af stress (arbejdsrelateret stress, stressende livsbegivenheder, stress pga. barnløshed o.l.). Sammenfattende ser der ud til at være evidens for, at stress kan påvirke sædkvaliteten negativt. Man har i mange undersøgelser set på infertile mænd og fundet, at stress nedsætter sædkvaliteten blandt mænd, der er i fertilitetsbehandling (12). Det er dog svært at bestemme, om stress er en årsag til eller en konsekvens af dårlig sædkvalitet i den type undersøgelser. I andre undersøgelser har man anvendt stressfulde livsbegivenheder som f.eks. skilsmisse eller dødsfald som markør for stress. Resultaterne vedr. sammenhæng mellem disse begivenheder og nedsat sædkvalitet har været modsatrettede (12). I disse undersøgelser fremgår det dog ikke, om livsbegivenhederne faktisk medførte stress, hvilket kan være med til at forklare de modstridende resultater. I tre undersøgelser har man set på selvrapporteret dag til dag-stress hos raske mænd, hvor man samtidigt tog højde for andre kendte risikofaktorer (12, 14, 15). I en undersøgelse fandt man en omvendt U-formet sammenhæng mellem højt og lavt stressniveau og nedsat sædkvalitet (12) (se Figur 14), således at mænd med både højt og lavt selvrapporteret stressniveau havde lav sædkoncentration (15). I en tidligere dansk undersøgelse med par, der planlagde en graviditet, fandt man dog ingen sammenhæng mellem stress og sædkvalitet (14), men man fandt nedsat frugtbarhed med stigende stressniveau hos mænd med dårlig sædkvalitet. Forklaringen på forskellene kan bl.a. ligge i variationer i, hvordan selvpoplevet stress blev målt.

Opsamling

Sammenfattende ser det ud til, at der er en sammenhæng mellem nedsat psykisk velbefindende og øget tid til graviditet og risiko for infertilitet blandt kvinder og par, der forsøger at få børn uden hjælp fra fertilitetsbehandling. Der er ikke denne sammenhæng mellem psykisk velbefindende og sandsynlighed for graviditet blandt par, der er i fertilitetsbehandling. Der foreligger ikke studier, der er af en sådan kvalitet, at man ud fra dem kan afgøre, om interventioner rettet mod at forbedre psykisk velbefindende kan øge frugtbarheden. Endvidere tyder mange undersøgelser på, at stress kan påvirke sædkvaliteten negativt, selvom stressniveau er målt med mange forskellige metoder og ofte blandt infertile mænd. Derimod foreligger der ikke studier, der er af en sådan kvalitet, at man ud fra dem kan afgøre, om interventioner rettet mod at nedsætte stress kan bedre sædkvaliteten.

Litteratur

1. Hjollund NH, Jensen TK, Bonde JP et al. Distress and reduced fertility: a follow-up study of first-pregnancy planners. *Fertil Steril* 1999;72:47-53.
2. Lynch CD, Sundaram R, Maisog JM et al. Preconception stress increases the risk of infertility: results from a couple-based prospective cohort study – the LIFE study. *Hum Reprod* 2014;29:1067-75.
3. Nillni YI, Wesselink AK, Gradus JL et al. Depression, anxiety, and psychotropic medication use and fecundability. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:453.e1-8.
4. Boivin J, Griffiths E, Venetis CA. Emotional distress in infertile women and failure of assisted reproductive technologies: meta-analysis of prospective psychosocial studies. *BMJ* 2011;23:342.
5. Matthiesen SM, Frederiksen Y, Ingerslev HJ et al. Stress, distress and outcome of assisted reproductive technology (ART): a meta-analysis. *Hum Reprod* 2011;26:2763-76.
6. Boivin J. A review of psychosocial interventions in infertility. *Soc Sci Med* 2003;57:2325-41.
7. de Liz TM, Strauss B. Differential efficacy of group and individual/couple psychotherapy with infertile patients. *Hum Reprod* 2005;20:1324-32.
8. Hämmerli K, Znoj H, Barth J. The efficacy of psychological interventions for infertile patients: a meta-analysis examining mental health and pregnancy rate. *Hum Reprod Update* 2009;15:279-95.
9. Frederiksen Y, Farver-Vestergaard I, Skovgård NG et al. Efficacy of psychosocial interventions for psychological and pregnancy outcomes in infertile women and men: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015;28:e006592.
10. Verheijken J, Verhaak C, Nelen WL et al. Psychological and educational interventions for subfertile men and women. *Cochrane Database Syst.*
11. Kolte AM, Olsen LR, Mikkelsen EM et al. Depression and emotional stress is highly prevalent among women with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2015;30:777-82.
12. Nordkap L, Jensen TK, Hansen AM et al. Psychological stress and testicular function: a cross-sectional study of 1,215 Danish men. *Fertil Steril* 2016;105:174-87.
13. Li Y, Lin H, Li Y et al. Association between socio-psycho-behavioral factors and male semen quality: systematic review and meta-analyses. *Fertil Steril* 2011;95:116-23.
14. Hjollund NH, Bonde JP, Henriksen TB et al. Reproductive effects of male psychological stress. *Epidemiology* 2004;15:21-7.
15. Janevic T, Kahn LG, Landsbergis P et al. Effects of work and life stress on semen quality. *Fertil Steril* 2014;102:530-8.

3.14 MILJØKEMIKALIER

Sammenfatning

Det er velkendt, at nogle kemikalier kan påvirke frugtbarheden, men brugen af disse er som regel velreguleret i Danmark. Fokus i Danmark har derfor været på hormonforstyrrende stoffer, der ikke er særligt giftige i ordets traditionelle forstand, men kan påvirke hormonsystemet. Mennesker kommer i kontakt med mange potentielt hormonforstyrrende stoffer i hverdagen, eksempelvis via madvarer, beklædning, kosmetik, elektronik, emballage, husstøv og indåndingsluft. De fleste hormonforstyrrende stoffer kan måles i blodet eller urinen hos næsten alle både børn og voksne, og World Health Organisation og United Nations Environment Programme (WHO/UNEP) har udtrykt bekymring for hormonforstyrrende stoffers effekter på menneskers helbred, herunder frugtbarheden.

Det er veldokumenteret, at udsættelse for phthalater i fosterlivet kan have skadelige effekter på de mandlige reproduktionsorganer. Data for betydningen af bisphenol A for fertiliteten er tvetydige. Der mangler viden om sammenhængen mellem fertilitet og udsættelse for henholdsvis UV-filtre og de perfluorede stoffer. Det gælder for samtlige stoffer, der er mistænkt for at være hormonforstyrrende, at blandingseffekter er af yderste relevans, men vanskelige at tage højde for.

Vi udsættes for en blanding af hormonforstyrrende stoffer, og det er ikke blot et problem i udforskningen af stofferne, det skaber også problemer for myndighederne, som skal regulere brugen af kemikalierne. Da fostre og børn er specielt følsomme over for hormonforstyrrende stoffer har Miljøstyrelsen og Fødevarestyrelsen lavet vejledninger til gravide og småbørnsfamilier om, hvordan udsættelse for disse stoffer undgås eller begrænses. Det er dog vanskeligt at undgå

udsættelse for mange af disse stoffer, da de findes i mange forskellige produkter, der anvendes i dagligdagen, og ikke fremgår af varedeklarationen. Det er derfor vigtigt, at brugen af dem reguleres, men det kræver, at der forskes mere i betydningen af udsættelse for hormonforstyrrende stoffer for frugtbarheden hos både nuværende og fremtidige generationer.

Indledning

Udsættelse for kemikalier kan påvirke frugtbarheden negativt hos både mænd og kvinder (1). Det er ofte svært at vide med sikkerhed, om en given eksponering medvirker til nedsat frugtbarhed hos mennesker, da vi er udsat for mange forskellige kemikalier samtidigt. Nogle eksempler i nyere historie illustrerer dog tydeligt, at visse kemikalier utvetydigt kan skade reproduktionen. I slutningen af 1970'erne kom det frem, at pesticidet dibromochloropropane (DBCP) medførte sterilitet og nedsat sædkvalitet blandt dels de californiske og israelske mænd, der producerede kemikaliet, og dels de mænd, der sprøjtede kemikaliet på afgrøderne. Der var desuden højere forekomster af graviditetstab hos de eksponerede mænds partnere. I 1976 skete en eksplosion på en kemikaliefabrik ved den italienske by Seveso. Det resulterede i svær forurening med dioxin (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin) i nærområdet, hvilket havde konsekvenser for områdets beboere. Der blev fundet en øget tid til graviditet og højere risiko for ufrugtbarhed blandt kvindelige beboere i området, og mænds eksponeringsgrad viste sig at have konsekvenser for kønsratioen i den næste generation, således at mænd, der var eksponerede, havde større sandsynlighed for at få piger end drenge. Nyere studier har vist, at de mænd, der i årene efter ulykken blev født og ammet af mødre, der var eksponeret for dioxin under graviditeten og i ammeperioden, havde en dårligere sædkvalitet end mænd fra ikkeforurenede nærområder (1).

Nogle kemikalier kan påvirke fertiliteten, omend de har mere kritiske sundhedsskadelige effekter på andre organer. Den danske lovgivning er generelt meget restriktiv for sådanne stoffer. Eksemplerne herunder dækker ikke samtlige kemikalier, men er koncentreret om de for danskere relevante, specielt med henblik på hormonforstyrrende stoffer. I det følgende beskrives de forskellige kemikaliers effekter på mænd og kvinder derfor samlet. For yderligere uddybning henvises til Bay et al (1).

Tungmetaller

Tungmetaller som bly, cadmium, kviksølv og arsen er naturlige grundstoffer, der kan ophobes i kroppen og skade frugtbarheden ved høje doser (erhvervseksponeringer). Der er både cadmium, bly, kviksølv og arsen i cigaretter, og en vigtig kilde til kviksølv er fisk og skaldyr. Selvom man i de fleste epidemiologiske undersøgelser søger at justere for fejlkilder, er det vanskeligt at vurdere, om en given sammenhæng skyldes en sammenhæng med tungmetallet per se eller med rygning/fødevarerindtag, der hænger tæt sammen med eksponeringen. Samtidig er eksponering for tungmetaller lav i den danske befolkning. I en forskningsoversigt fra 2010 konkluderede man, at det i mange veludvalgte undersøgelser med mennesker fra forskellige lande er fundet, at selv lav blyeksponering er sammenhængende med forringet sædkvalitet og ændrede hormonniveauer (2). Blyeksponering hos amerikanske par er desuden fundet at være sammenhængende med længere tid til graviditet (3).

Hormonforstyrrende stoffer

Hormonforstyrrende stoffer er ikke særlig giftige i ordets traditionelle forstand, men de kan påvirke hormonsystemet. Hormonforstyrrende effekter er normalt ikke akutte. De kan endda manifestere sig mange år efter eksponering og kan påvirke mange forskellige organsystemer. De er derfor vanskelige

at identificere og koble til specifikke eksponeringer. Mennesker kommer i kontakt med mange potentielt hormonforstyrrende stoffer i hverdagen, eksempelvis via madvarer, beklædning, kosmetik, elektronik, emballage, husstøv og indåndingsluft. De fleste stoffer kan måles i blodet eller urinen hos næsten alle både børn og voksne, og i en nyligt publiceret dansk undersøgelse fandt man, at de fleste stoffer kunne måles hos næsten alle børn, unge mænd og gravide (4). De inddeles i de ikkepersistente stoffer, som kun er i kroppen i kort tid (dage til uger), og de persistente, som ophobes i kroppen.

I gennemgang af litteraturen om kemikalier og frugtbarhed er hovedvægten lagt på det mandlige reproduktionssystem, da der er langt flere studier af mulige effekter af kemiske stoffer på det mandlige end på det kvindelige reproduktionssystem, og mange undersøgelser tyder på, at sædkvaliteten kan være faldende. Grunden hertil kan blandt andet være, at de mandlige kønsorganer er mere følsomme end de kvindelige over for påvirkning med hormonforstyrrende stoffer (5). Eksempelvis ved man, at de samme genetiske mutationer kan have langt alvorligere effekter på testiklerne end på æggestokkene. En anden grund til mangelfuld viden om hormonforstyrrende stoffers effekter hos kvinder kan være, at det gynækologiske speciale traditionelt har haft mere fokus på behandling af nedsat frugtbarhed end på forskning i sammenhængen mellem hormonforstyrrende stoffer og fertilitet (6), og at det er vanskeligere at undersøge forandringer i de kvindelige end i de mandlige kønsorganer.

World Health Organisation og United Nations Environment Programme (WHO/UNEP) har i en stor fælles rapport udtrykt bekymring for, om eksponering for hormonforstyrrende stoffer påvirker menneskers helbred, herunder fertiliteten (7). Der er stor forskel på, hvordan forskellige hormonforstyrrende stoffer virker, og hvor meget

man ved om de enkelte kemikaliers virkemåde. Der kan være tale om stoffer, der i sig selv har hormonlignende effekter (f.eks. østrogenlignende eller antiandrogene effekter) eller påvirker effekten af kroppens egne hormoner ved f.eks. at ændre hormonernes udskillelse. Det kan også dreje sig om stoffer, der påvirker de enzymer, der indgår i dannelsen og nedbrydning af hormonerne. Ofte har et stof flere hormonforstyrrende virkningsmekanismer. Endelig kan hormonforstyrrende stoffer give epigenetiske ændringer, hvilket betyder, at stofferne ændrer den måde, forskellige gener udtrykkes på. Epigenetiske ændringer kan nedarves, og derfor kan påvirkning med hormonforstyrrende stoffer i én generation også have betydning for flere efterfølgende generationer. Vi er alle eksponeret for et utal af kemikalier med hormonforstyrrende virkninger, og formentlig også for mange stoffer, som endnu ikke er undersøgt for sådanne effekter. Vi udsættes med andre ord for en blanding af stoffer. Disse »blandingseksponeringer« er ikke blot et problem i udforskningen af stofferne, de skaber også problemer for myndighederne, som skal regulere brugen af kemikalierne.

Myndigheder verden over har været opmærksomme på de talrige dyreforsøg, som har afsløret hormonforstyrrende effekter af sprøjtemidler og andre industrikemikalier, der produceres og bruges i store mængder, og har grebet ind og reduceret brugen af dem eller helt fjernet dem fra markedet. I andre tilfælde har rapporter om hormonforstyrrende virkninger af stoffer bevirket, at producenter på frivillig basis har ændret strategi og skiftet til anvendelse af andre kemikalier i deres produkter. Derfor kan man nu registrere talrige tilfælde, hvor koncentrationer af hormonforstyrrende stoffer i blod og urin falder. På den anden side kommer der hele tiden nye kemikalier til. I visse tilfælde er erstatningsstofferne også hormonforstyrrende, i andre tilfælde drejer

det sig om »nye« stoffer, som trods mange års anvendelse viser sig at have hormonforstyrrende virkninger. Samtidig er der tusindvis af stoffer, som endnu ikke er undersøgt, men er tilladte at bruge. Hertil kommer, at vi alle er eksponeret for et utal af kemikalier med hormonforstyrrende virkninger, og formentlig også for mange stoffer, som endnu ikke er undersøgt for sådanne effekter. Vi udsættes med andre ord for en blanding af stoffer. Disse »blandingseksponeringer« er et problem i udforskningen af stofferne og gør regulering vanskelig for myndighederne.

Miljøstyrelsen har lavet en vejledning til gravide om, hvordan udsættelse for disse kemikalier undgås eller begrænses (8), herunder at man f.eks. kan gå efter produkter med miljømærkerne Svanen og Blomsten, helst uden parfume, fjerne støv en gang om ugen, lufte grundigt ud mindst to gange dagligt, undgå maling, spray-produkter og hårfarve. Det er dog vanskeligt at undgå disse kemikalier, da de findes i mange produkter og i emballage, det er derfor vigtigt, at brugen af dem reguleres. Fødevarestyrelsen har lavet kampagnen »gravid med mindre uønsket kemi«, der ligeledes indeholder råd om at undgå at spise tun, reducere indtag af fede østersøfisk, vaske frugt og grønt, undgå indpakning med bisphenol A og flourerede stoffer, undgå phthalater samt reducere kaffe- og lakridsindtagelse (9).

Ikkepersistente hormonforstyrrende stoffer

En del af de stoffer, der mistænkes for at være hormonforstyrrende, er ikkepersistente. Det vil sige, at de udskilles fra kroppen relativt hurtigt, ofte inden for et døgn. Når man måler disse stoffer hos mennesker, f.eks. i urinprøver, får man således et øjebliksbillede af, hvad kroppen er udsat for. De mest almindelige ikkepersistente stoffer med hormonforstyrrende effekt er phthalater, bisphenol A, parabener, UV-filtre, pesticider og triclosan.

Phthalater

Phthalater er plastblødgørere, der særligt kan findes i blød plast og maling. Der findes adskillige phthalater, men der er stærkest bevis for hormonforstyrrende effekter på reproduktionen for phthalaterne dibutylphthalat (DBP), diethylhexylphthalat (DEHP), diisobutylphthalat (DiBP) og benzylbutylphthalat (BBP). EU har forbudt DEHP, DBP og BBP i særlige forbrugsartikler til børn under 14 år, og danske særregler forbyder phthalater i legetøj og småbørnsartikler til børn op til tre år. Ikke desto mindre kan man måle de nævnte phthalater plus en række andre hos stort set alle danskere (4).

I flere studier har man fundet sammenhæng mellem phthalater og sædkvalitet (10-13). Der er dog relativt få af disse undersøgelser, der repræsenterer den generelle befolkning, idet de fleste er lavet med infertile mænd, der var i behandling for barnløshed. Det kan derfor være vanskeligt ud fra disse undersøgelser at vurdere effekten i den generelle befolkning. I en nyere undersøgelse har man fundet, at et pars tid til graviditet bliver længere, når manden har højere niveauer af visse phthalater i kroppen, hvorimod der ikke var effekt på den kvindelige frugtbarhed (14), hvilket er genfundet i et andet studie (15). Der er derfor begrundet mistanke om, at udsættelse for phthalater som foster kan påvirke den mandlige fertilitet. Generelt er studier vedrørende effekterne af phthalateksponering hos kvinder for få og for utilstrækkelige, til at man kan konkludere noget sikkert.

Bisphenol A

Der bliver hvert år produceret ca. 700.000 ton bisphenol A (BPA) i EU. Størstedelen af det bruges i fremstillingen af plastmaterialet polycarbonat, som anvendes f.eks. til plastbeholdere, der er beregnet til mad- og drikkevarer, i elektroniske apparater og i biler. Desuden bruges BPA i maling, lak, lim og gulvbelægninger.

Der findes mange dyreeksperimentelle undersøgelser om effekterne af BPA, og mange virkningsmekanismer er dokumenteret, effekter ved både høje og lave doser er vist, og kemikaliet er sat i forbindelse med en række forskellige sygdomme (16-17), hvilket er bekymrende, da effekterne måske kan ses hos mennesker ved lavdosiseksponeringer. Samtidig har man i en række studier ikke fundet nogen negative effekter af BPA, hvilket har fået diskussioner om forsøgsdesign, eksponeringsveje og effekter ved lave doser til at blomstre. Det er dog vigtigt at understrege, at BPA kan måles hos næsten alle både voksne og børn, hvilket tyder på, at eksponeringen ikke kan undgås (4).

I flere undersøgelser har man dog fundet en sammenhæng mellem BPA-eksponering hos voksne mænd og nedsat sædkvalitet (18, 19), mens man i andre ikke har fundet dette (20). I et enkelt studie med mænd fra den danske normalbefolkning fandt man, at de højest eksponerede mænd havde signifikant færre bevægelige sædceller (21). I det danske studie fandt man ligeledes påvirkede testosteronniveauer, hvilket også er rapporteret i et amerikansk studie (20). I en ny undersøgelse fandt man derimod ingen sammenhæng mellem BPA-eksponering og tid til graviditet hos hverken mænd eller kvinder (22). Derimod er BPA-niveauet fundet at være højere i kohorter af infertile end i kohorter af ikkeinfertile kvinder (23). BPA er hormonforstyrrende i høje koncentrationer. Pga. modstridende resultater er det imidlertid vanskeligt at vurdere, om stoffet også har effekter i lave doser, der er relevante for menneskelig eksponering.

Parabener

Parabener bruges som antimikrobielle midler, eksempelvis til konservering af bestemte madvarer, og findes i produkter til personlig pleje. Studier foretaget inden for dette emne er hovedsagelig dyrestudier, hvor specielt de langkædede parabene-

ner er påvist både at kunne virke som det hunlige kønshormon østrogen og eventuelt modvirke det hanlige kønshormon (antiandrogen) (24). Der er kun udgivet et enkelt studie med mennesker, hvor man ikke fandt nogen sammenhæng mellem aktuel eksponering for de forskellige parabener og sædkvaliteten hos mænd, der var i fertilitetsbehandling (25). I et enkelt studie med infertile kvinder fandt man tegn på sammenhæng mellem aktuel eksponering for propylparaben og reduceret ægreserve (26). Baseret på den eksisterende viden er det umiddelbart kun butylparaben og propylparaben, der eventuelt kan give anledning til bekymring for påvirkning af fertilitet. Der er dog utilstrækkelig viden på området, særligt mangler der data om eventuelle effekter ved lave koncentrationer. Det er forholdsvis nemt som forbruger at undgå nogle parabener, eftersom mange kosmetiske produkter reklamerer med at være parabenfri.

UV-filtre

UV-filtre findes i solcremer, anden kosmetik og som UV-absorbere i tekstiler og fødevareremballager. Stofferne optages hurtigt gennem huden, og flere UV-filtre er fundet hos næsten alle testede personer (4). Dyremodeller har vist hormonforstyrrende effekt af nogle UV-filtre i både celle- og dyreforsøg. Især UV-filtrene benzophenon-3 (BP-3), 3-benzylidene camphor (3-BC), 3-(4-methyl-benzylidene) camphor (4-MBC) og 2-ethylhexyl 4-methoxy cinnamate (OMC) er blevet undersøgt for deres effekt på de reproduktive organer i dyremodeller (27). I et nyt amerikansk studie har man fundet, at par, hvor manden havde højere niveauer af UV-filtret benzophenon-2 (BP-2) i urinen, oplevede længere tid til graviditet (28). Der er ikke undersøgelser nok til at vurdere, om UV-filtre kan skade den mandlige eller den kvindelige fertilitet.

Pesticider

Ikkepersistente pesticider kaldes også moderne pesticider, idet de har overtaget efter de ældre generationer af pesticider, der ofte var persistente (langsomt nedbrydelige i miljøet). Ved celleforsøg har man fundet, at adskillige ikkepersistente pesticider har hormonforstyrrende effekter. I et metastudie baseret på studier udgivet efter 2006 har man ikke fundet bevis for, at erhvervseksponering for pesticider påvirker fertiliteten hos hverken mænd eller kvinder (29). I enkelte amerikanske studier har man fundet svage sammenhænge mellem udsættelse for pesticider og nedsat sædkvalitet hos den generelle befolkning (30, 31). Det er derfor ikke muligt at vurdere risikoen ved udsættelse for ikkepersistente pesticider på nuværende tidspunkt.

Triclosan

Triclosan (2,4,4'-trichloro-2'-hydroxydiphenyl ether) bruges til antibakterielle formål i forskellige sammenhænge, blandt andet i nogle kosmetiske produkter. Eksponering er udbredt, også i Danmark (4). I et enkelt humant studie fandt man ingen sammenhæng mellem urinniveauer af triclosan og mandlig infertilitet (32), men sammenhængen med kvindelig fertilitet er ikke undersøgt i nogen studier. Der er ikke undersøgelser nok til at vurdere, om triclosan skader den mandlige eller den kvindelige fertilitet.

Persistente hormonforstyrrende stoffer

En del af de stoffer, der mistænkes for at være hormonforstyrrende, er persistente. Det vil sige, at de ophobes i kroppen og udskilles meget langsomt og derfor er i kroppen i årevis. Her gennemgås de persistente organiske forbindelser, bromerede flammehæmmere og perfluoralkylsyre.

Persistente organiske forbindelser

Persistente organiske forbindelser, populært betegnet POPer, er en samlet betegnelse for en gruppe af kemikalier, der blev udviklet og produceret i stor stil i årene efter 2. verdenskrig. De mest kendte er polychlorerede biphenyl (PCB), dichlordiphenyltrichlorethan (DDT), dieldrin og dioxin. Stofferne blev anvendt inden for eksempelvis landbrug og industri. Stofferne viste sig imidlertid at have en meget lang halveringstid og ophobes i fedtvæv hos både dyr og mennesker med sundhedsskadelige effekter til følge. Mange POPer er blevet forbudt i en række lande. Selvom mange POPer i dag er strengt regulerede eller helt forbudt, eksponeres mennesker stadig for disse stoffer, primært via føden ved indtagelse af fisk eller kød, via moderkagen under graviditeten og via modernælden, idet disse stoffer ophobes i fødekæden og i fedtvæv, og derfor er svære at udskille. Der er imidlertid også POPer, som eksempelvis bromerede flammehæmmere og perfluorerede stoffer, der stadig produceres og bruges. Som for de øvrige POPer, findes disse stoffer i danskerne.

Bromerede flammehæmmere

Bromerede flammehæmmere er persistente organiske forbindelser, der benyttes i eksempelvis elektronik og møbeltekstiler, da de er brandhæmmende. Nogle af de bromerede flammehæmmere er påvist at være hormonforstyrrende, særligt med effekter på stofskiftet og hjernens udvikling. Mange af stofferne er forbudt at producere i og importere til Danmark/EU. I flere undersøgelser blev eksponering for bromerede flammehæmmere fundet at være sammenhængende med mandlig infertilitet (33, 34) og forringet sædkvalitet (35, 36), og kvinder med højere niveauer af eksponering havde længere tid til graviditet (37). Grundet deres svært nedbrydelige natur er udsættelse for bromerede flammehæmmere bekymrende. Der er ikke tilstrækkelig viden om sammenhængen mel-

lem eksponering for bromerede flammehæmmere og fertilitet. Den nuværende restriktive lovgivning på området er nødvendig.

Perfluoralkylsyrer

Perfluoralkylsyrer (PFASer) er betegnelsen for en stor gruppe af perfluorerede stoffer med fedt- og vandafvisende egenskaber, der benyttes i utallige produktkategorier, f.eks. tøj, møbler og pap- og papiremballage.

Perfluorooctancarboxylat (PFOA) og perfluoroktansulfonat (PFOS) er nogle af de bedst kendte PFASer, men de udfases i øjeblikket og erstattes med de mere kortkædede PFASer. For mange af stofferne i gruppen er virkningsmekanismerne stadig uklare, men rapporterede helbredseffekter for undersøgte PFASer er bl.a. relateret til hormonsystemet. Stofferne ophobes i mennesker og har en lang halveringstid (dvs. tiden fra man udsættes for stoffet til halvdelen er udskilt) på op til seks år (38). Det betyder, at der går op til seks år, inden halvdelen af stoffet er udskilt. Et dansk studie med 105 mænd fra den generelle befolkning viste en negativ sammenhæng mellem mændenes niveauer af PFAS i blodet og deres sædkvalitet (39). En senere gentagelse af studiet med 247 danske mænd viste dog ikke en tilsvarende sammenhæng (40). I sidstnævnte studie var der dog ingen højt-eksponerede mænd, hvilket var tilfældet i førstnævnte studie. I andre studier har man også fundet signifikante sammenhænge mellem PFAS-niveauer og sædkvalitet (41, 42). I et dansk studie har man fundet en signifikant sammenhæng mellem udsættelse for det perfluorerede stof PFOA i fostertilværelsen og nedsat sædkvalitet i voksenlivet (43). Studier af PFASers mulige effekt på kvinders fertilitet er få og modstridende (44, 45). I et dansk studie med 222 kvinder, der planlagde graviditet, fandt man ingen sammenhæng mellem øget tid til graviditet og eksponering for perfluorerede

stoffer (47), hvorimod man i et andet fandt en øget risiko for at vente mere end et år blandt kvinder, der havde været højt eksponerede for PFOS og PFOA (45). Kvinderne i denne undersøgelse var dog højere eksponerede end de 222 kvinder. Den omfattende brug af PFASer er bekymrende pga. deres svært nedbrydelige natur og den udbredte anvendelse. Effekterne af PFASer på menneskers helbred, herunder fertilitet, er langt fra klarlagt.

Opsamling

Mennesker kommer i kontakt med en blanding af mange forskellige potentielt hormonforstyrrende stoffer i hverdagen, eksempelvis via madvarer, beklædning, kosmetik, elektronik, emballage, husstøv og indåndingsluft. Disse »blandingseksponeringer« er yderst relevante, men vanskelige at tage højde for både i udforskningen af stofferne og for myndighederne, som skal regulere brugen af dem. Sammenfattende er det veldokumenteret, at udsættelse for phthalater i fosterlivet kan have skadelige effekter på de mandlige reproduktionsorganer, mens evidensen for betydningen af bisphenol A for fertiliteten er mere tvetydige. Der mangler ligeledes på nuværende tidspunkt viden om sammenhængen mellem frugtbarhed og udsættelse for henholdsvis UV-filtre og perfluorerede stoffer, og der er brug for mere forskning i betydningen af udsættelse for hormonforstyrrende stoffer for frugtbarheden hos både nuværende og fremtidige generationer.

Litteratur

1. Bay K, Main KM, Andersson AM et al. Kemikalier og fertilitet. Notat vedrørende udsættelse for kemiske stoffer og effekter på mænds og kvinders fertilitet. Miljøprojekt nr. 1620, 2014. Miljøstyrelsen, 2015.
2. Wirth JJ, Mijal RS. Adverse effects of low level heavy metal exposure on male reproductive function. *Syst Biol Reprod Med* 2010;56:147-67.
3. Buck Louis GM, Sundaram R, Schisterman EF et al. Heavy metals and couple fecundity, the LIFE Study. *Chemosphere* 2012;87:1201-7.
4. Frederiksen H, Jensen TK, Jorgensen N et al. Human urinary excretion of non-persistent environmental chemicals: an overview of Danish data collected between 2006 and 2012. *Reproduction* 2014;147:555-65.
5. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Louis GMB et al. Male reproductive disorders and fertility trends: influences of environment and genetic susceptibility. *Physiol Rev* 2016;96:55-97.
6. Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM et al. Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing. *Fertil Steril* 2008;90:911-40.
7. State of the science of endocrine disrupting chemicals – 2012. WHO/UNEP, 2013.
8. Miljøstyrelsen. Hormonforstyrrende stoffer. <http://mst.dk/borger/kemikalier-i-hverdagen/hormonforstyrrende-stoffer/> (23. aug 2016).

9. Fødevarestyrelsen. Gravid med mindre uønsket kemi. <https://www.foedevarestyrelsen.dk/Selvbetjening/Guides/Sider/Gravid-med-mindre-uoensket-kemi.aspx> (29. sep 2016).
10. Duty SM, Silva MJ, Barr DB et al. Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology* 2003;14:269-77.
11. Hauser R, Meeker JD, Duty S et al. Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Epidemiology* 2006;17:682-91.
12. Pant N, Shukla M, Kumar PD et al. Correlation of phthalate exposures with semen quality. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008;231:112-6.
13. Pant N, Pant A, Shukla M et al. Environmental and experimental exposure of phthalate esters: the toxicological consequence on human sperm. *Hum Exp Toxicol* 2011;30:507-14.
14. Buck Louis GM, Sundaram R, Sweeney AM et al. Urinary bisphenol A, phthalates, and couple fecundity: the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study. *Fertil Steril* 2014;101:1359-66.
15. Caserta D, Bordi G, Ciardo F et al. The influence of endocrine disruptors in a selected population of infertile women. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:444-47.
16. vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM et al. Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. *Reprod Toxicol* 2007;24:131-8.
17. Peretz J, Vrooman L, Rieke WA et al. Bisphenol a and reproductive health: update of experimental and human evidence, 2007-2013. *Environ Health Perspect* 2014;122:775-86.
18. Li DK, Zhou Z, Miao M et al. Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality. *Fertil Steril* 2011;95:625-30.
19. Meeker JD, Ehrlich S, Toth TL et al. Semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary bisphenol A among men from an infertility clinic. *Reprod Toxicol* 2010;30:532-39.
20. Mendiola J, Jorgensen N, Andersson AM et al. Are environmental levels of bisphenol a associated with reproductive function in fertile men? *Environ Health Perspect* 2010;118:1286-91.
21. Lassen TH, Frederiksen H, Jensen TK et al. Urinary bisphenol A levels in young men: association with reproductive hormones and semen quality. *Environ Health Perspect* 2014;122:478-84.
22. Buck Louis GM, Sundaram R, Sweeney AM et al. Urinary bisphenol A, phthalates, and couple fecundity: the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study. *Fertil Steril* 2014;101:1359-66.
23. Caserta D, Bordi G, Ciardo F et al. The influence of endocrine disruptors in a selected population of infertile women. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:444-47.
24. Boberg J, Taxvig C, Christiansen S et al. Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites. *Reprod Toxicol* 2010;30:301-12.

25. Meeker JD, Yang T, Ye X et al. Urinary concentrations of parabens and serum hormone levels, semen quality parameters, and sperm DNA damage. *Environ Health Perspect* 2011;119:252-57.
26. Smith KW, Souter I, Dimitriadis I et al. Urinary paraben concentrations and ovarian aging among women from a fertility center. *Environ Health Perspect* 2013;121:1299-1305.
27. Schlumpf M, Schmid P, Durrer S et al. Endocrine activity and developmental toxicity of cosmetic UV filters--an update. *Toxicology* 2004;205:113-22.
28. Buck Louis GM, Kannan K, Sapra KJ et al. Urinary Concentrations of Benzophenone-Type Ultraviolet Radiation Filters and Couples' Fecundity. *Am J Epidemiol* 2014;180(12):1168-75.
29. Ntzani EE Chondrogiorgi M, Ntritsos G et al. Literature review on epidemiological studies linking exposure to pesticides and health effects. 2013. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/497e.pdf> (29. sep 2016).
30. Swan SH, Kruse RL, Liu F et al. Semen quality in relation to biomarkers of pesticide exposure. *Environ Health Perspect* 2003;111:1478-84.
31. Meeker JD, Ryan L, Barr DB et al. The relationship of urinary metabolites of carbaryl/naphthalene and chlorpyrifos with human semen quality. *Environ Health Perspect* 2004;112:1665-70.
32. Chen M, Tang R, Fu G et al. Association of exposure to phenols and idiopathic male infertility. *J Hazard Mater* 2013;250-251:115-21.
33. Meeker JD, Stapleton HM. House dust concentrations of organophosphate flame retardants in relation to hormone levels and semen quality parameters. *Environ Health Perspect* 2010;118:318-23.
34. Meeker JD, Cooper EM, Stapleton HM et al. Exploratory analysis of urinary metabolites of phosphorus-containing flame retardants in relation to markers of male reproductive health. *Endocr Disruptors (Austin)* 2013;1:e26306.
35. Abdelouahab N, Ainmelk Y, Takser L. Polybrominated diphenyl ethers and sperm quality. *Reprod Toxicol* 2011;31:546-50.
36. Akutsu K, Takatori S, Nozawa S et al. Polybrominated diphenyl ethers in human serum and sperm quality. *Bull Environ Contam Toxicol* 2008;80:345-50.
37. Harley KG, Marks AR, Chevrier J et al. PBDE concentrations in women's serum and fecundability. *Environ Health Perspect* 2010;118:699-704.
38. Domingo JL. Health risks of dietary exposure to perfluorinated compounds. *Environ Int* 2012;40:187-95.
39. Joensen UN, Bossi R, Leffers H et al. Do perfluoroalkyl compounds impair human semen quality? *Environ Health Perspect* 2009;117:923-7.
40. Joensen UN, Veyrand B, Antignac JP et al. PFOS (perfluorooctanesulfonate) in serum is negatively associated with testosterone levels, but not with semen quality, in healthy men. *Hum Reprod* 2013;28:599-608.

41. Buck Louis GM, Chen Z, Schisterman EF et al. Perfluorochemicals and human semen quality: The LIFE Study. *Environ Health Perspect* 2015;123:57-63.
42. Toft G, Jonsson BA, Lindh CH et al. Exposure to perfluorinated compounds and human semen quality in Arctic and European populations. *Hum Reprod* 2012;27:2532-40.
43. Vested A, Ramlau-Hansen CH, Olsen SF et al. Associations of in utero exposure to perfluorinated alkyl acids with human semen quality and reproductive hormones in adult men. *Environ Health Perspect* 2013;121:453-5.
44. Whitworth KW, Haug LS, Baird DD et al. Perfluorinated compounds and subfecundity in pregnant women. *Epidemiology* 2012;23:257-63.
45. Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L et al. Maternal levels of perfluorinated chemicals and subfecundity. *Hum Reprod* 2009;24:1200-5.
46. Vestergaard S, Nielsen F, Andersson AM et al. Association between perfluorinated compounds and time to pregnancy in a prospective cohort of Danish couples attempting to conceive. *Hum Reprod* 2012;27:873-80.



4

**FOREBYGGELSES-
INDSATSER**

SAMMENFATNING

World Health Organization (WHO) understreger, at seksuelle og reproduktive rettigheder både omfatter rettighederne til at undgå at få børn og rettighederne til forebyggelse af nedsat frugtbarhed og rettigheden til adgang til fertilitetsbehandling. Forebyggelse og behandling bør således udgøre et makkerpar. I de nordiske lande og nogle få andre højindkomstlande er der etableret en tilstrækkelig adgang til fertilitetsbehandling af høj kvalitet i et offentligt sundhedsvæsen uden brugerbetaling i større omfang. Der er et stort behov for at igangsætte og videreudvikle forebyggende indsatser overfor nedsat frugtbarhed. Indsatser skal både målrettes enkeltindivider og være tiltag på det samfundsmæssige og politiske plan. Der er brug for at undersøge, hvad kvinder og mænd ønsker i forhold til familiedannelse og til at udvikle samfundet, så det i endnu højere grad end i dag understøtter befolkningens ønsker om rammer og muligheder for familiedannelse. I kapitlet præsenteres overvejelser og forslag til kommende forebyggende indsatser ift. de tre kategorier af risikofaktorer for nedsat frugtbarhed, som denne rapport omhandler: 1) medicinske årsager og tilstande, hvor det kun i nogle tilfælde er muligt at mindske følgerne af den medicinske tilstand ift. nedsat frugtbarhed, 2) adfærdsmæssige faktorer såsom stigende alder, seksuelt overførte infektioner, overvægt/undervægt, rygning og brug af cannabis og 3) miljømæssige risikofaktorer.

INDLEDNING

I dette kapitel præsenteres forslag og overvejelser i forhold til forebyggende indsatser overfor nedsat frugtbarhed. Formålet med at forebygge nedsat frugtbarhed er at mindske forekomsten af nedsat frugtbarhed i befolkningen og dermed også

mindske andelen af personer, der får brug for fertilitetsbehandling i forsøget på at danne den familie, de ønsker sig.

FOREBYGGELSE OG BEHANDLING - ET MAKKERPAR

Nedsat frugtbarhed er en folkesygdom – det er den hyppigste alvorlige, kroniske sygdom blandt 25-44-årige kvinder og mænd. Mellem hver fjerde og hver sjette kvinde/par, der har forsøgt at få børn, er infertile i en eller flere perioder. Det vil sige, kvinden ikke har opnået graviditet efter mindst 12 måneders forsøg herpå.

Inden for folkesygdomme som f.eks. hjerte-kar-sygdomme og kræft betragter vi forebyggende indsatser og behandling af dem, der er blevet syge, som et makkerpar. Forebyggelse og behandling går således ofte hånd i hånd, og der er på nationalt plan udviklet forebyggende indsatser sideløbende med de behandlingsmæssige indsatser. I forhold til nedsat frugtbarhed ser det derimod anderledes ud. I de fleste højindkomstlande er der etableret fertilitetsbehandling af høj kvalitet. Dog giver mange lande ikke adgang til fertilitetsbehandling i et offentligt finansieret sundhedsvæsen, og mange med behov for fertilitetsbehandling har med de dyre, selvfinansierede behandlinger reelt ikke adgang til den udbudte behandling. I Danmark har vi igennem mange år haft en tilstrækkelig adgang til behandling af høj kvalitet både i det offentlige og private sundhedsvæsen, således at behandlingsudbuddet i store træk svarer til befolkningens behov for behandling. Det er væsentligt fortsat at bevare en tilstrækkelig adgang til fertilitetsbehandling i det offentlige sundhedsvæsen. Dette er bl.a. væsentligt for fortsat at kunne undgå social ulighed i adgang til fertilitetsbehandling og for fortsat at sikre forskning af høj kvalitet inden for området. Forebyggelse, der kan mindske forekom-

sten af nedsat frugtbarhed og mindske behovet for fertilitetsbehandling, har dog til dato ikke fået den samme opmærksomhed, som behandling har.

World Health Organization (WHO) har udviklet beskrivelser og definitioner af seksuelle og reproduktive rettigheder (1) og i forbindelse hermed beskrevet, at rettighederne til familieplanlægning også omfatter rettigheden til adgang til viden og sundhedsydelser for at forebygge ufrivillig barnløshed (nedsat frugtbarhed). Ved den 4. globale Women Deliver Kongres i København, maj 2016, blev der afholdt en fælles WHO og Sex & Samfund-session om "Infertility: Unmet need for prevention and care – impact, issues solutions". Af det godkendte referat fra denne session (2) fremgår ift. til forebyggelse af nedsat frugtbarhed:

- 1) At 'fertility awareness' bør være en integreret del af seksualundervisningen for teenagere
- 2) at 'fertility awareness' også skal indarbejdes i sundhedsuddannelsernes curricula, således at de sundhedsprofessionelle er i stand til at identificere og håndtere risikofaktorer, der kan føre til nedsat frugtbarhed (2).

Begrebet 'fertility awareness' omfatter en forståelse af og opmærksomhed på frugtbarhed, risikofaktorer for nedsat frugtbarhed (individuelle og samfundsmæssige), samt samfundsmæssige og kulturelle faktorer af betydning ift. familieplanlægning og familiedannelse.

Som beskrevet i Kapitel 3 hænger nedsat frugtbarhed sammen med en lang række meget forskellige risikofaktorer. Disse kan grupperes i: 1) medicinske årsager og tilstande, 2) adfærdsmæssige faktorer såsom stigende alder, seksuelt overførte infektioner, overvægt/undervægt, rygning, brug af cannabis og 3) miljømæssige risikofaktorer. Forebyggelsestiltag vil være mulige i forhold til de

adfærdsmæssige og miljømæssige faktorer, mens forebyggelse spiller en mindre rolle i forhold til de medicinske årsager og tilstande, der medfører nedsat frugtbarhed.

Da der er en lang række forskellige risikofaktorer for nedsat frugtbarhed, vurderer arbejdsgruppen, at det er nødvendigt at udvikle en bredt favnende forebyggelsesindsats med samtidige og meget forskelligartede indsatser for at gøre det muligt at opnå reelle effekter af en forebyggende indsats. I det følgende foreslås derfor en række forskellige forebyggende indsatser overfor nedsat frugtbarhed.

FORSLAG TIL FOREBYGGENDE INDSATSER

Reducere medicinske tilstandes betydning for frugtbarheden

Som nævnt kan man ikke forebygge hovedparten af de medicinske tilstande og lidelser, der kan forårsage nedsat frugtbarhed. Dette gælder f.eks. ift. kræftsygdomme i barndom og ungdom, endometriose og medfødte kromosomsygdomme. Derimod er det muligt for ved nogle typer af polycystisk ovarie-syndrom (PCOS) at reducere/fjerne betydningen af denne sygdom ift. nedsat frugtbarhed f.eks. med vægttab og øget motion, ligesom reduktion i seksuelt overførte sygdomme (klamydia og gonorré) vil kunne mindske sandsynligheden for ødelagte æggeledere.

Reducere adfærdsmæssige risikofaktorer af betydning for frugtbarhed

Som beskrevet i Kapitel 3 kan sundhedsadfærd have betydning for nedsat frugtbarhed, dette gælder særligt seksuelt overførte infektioner, stigende alder (særligt stigende kvindealder), rygning, overvægt og undervægt, mangel på fysisk aktivitet og for megen fysisk aktivitet, samt brug af alkohol, cannabis og anabole steroider.

I forhold til risiko for seksuelt overførte infektioner, særligt klamydia, er der allerede etableret en række forebyggende indsatser. Sundhedsstyrelsen gennemfører jævnligt forebyggende oplysningskampagner ('Kun med kondom'). Foreningen Sex & Samfund, der står for en stor del af seksualundervisningen på landets skoler og uddannelsesinstitutioner, har flere indsatser for at oplyse om klamydia. Både som en del af seksualundervisningen, på Sex & Samfunds hjemmeside (www.sexogsamfund.dk) og i deres telefonrådgivning. På hjemmesiden er der på forsiden information om klamydia og mulighed for at lave en hjemmetest for klamydia, samt yderligere detaljeret information om klamydia.

Der eksisterer ligeledes en række forskellige forebyggende indsatser i forhold til sund kost, fysisk aktivitet, rygning, alkohol og brug af cannabis. Særligt for de indsatser, der er målrettet unge og yngre voksne, kunne det overvejes yderligere at inkludere information om, hvilken betydning disse risikofaktorer har i forhold til nedsat frugtbarhed.

Reducere reproduktionsskadelige stoffer i miljøet

Som beskrevet i Kapitel 3 er der i vores miljø en lang række stoffer, der mistænkes for at være skadelige for vores reproduktion. For det enkelte menneske er det ikke muligt helt at undgå at komme i kontakt med disse stoffer. Den forebyggende indsats på dette område drejer sig således om beslutninger på politisk niveau omfattende restriktioner i forhold til brugen af de reproduktionsskadelige stoffer. Det drejer sig om i videst mulige omfang at reducere brugen af reproduktionsskadelige stoffer.

Øge befolkningens viden

Der er inden for de seneste ti år gennemført en lang række studier i vestlige lande om befolkningens viden om frugtbarhed, deres viden om

risikofaktorer for nedsat frugtbarhed og viden om behandlingsresultater efter fertilitetsbehandling. Undersøgelserne er baseret på forskellige studiepopulationer såsom studerende (3-9), baggrundsbefolkningen (10, 11), kvinder ansat i sundhedssektoren (12), barnløse kvinder og mænd (13, 14) og personer, som igennem mere end seks måneder har forsøgt at opnå graviditet (15).

Sammenfattende viser alle undersøgelser, at en substantiel andel af deltagerne har en mangelfuld viden. Deltagerne undervurderer betydningen af de forskellige risikofaktorer i forhold til nedsat frugtbarhed, og de overvurderer behandlingsresultaterne efter fertilitetsbehandling. Det er et generelt fund, at en større andel af mænd end kvinder har en mangelfuld viden. Endvidere er det påvist, at hvis studiedeltagerne overvurderer sandsynligheden for at en 30-årig kvinde opnår graviditet, så er der omkring tre gange højere sandsynlighed for at ønske sig at udskyde familiedannelsen og få sit første barn efter de 30 år (11). Med andre ord har en fejlagtig viden om kvinders reelle frugtbarhed ift. stigende alder betydning for, hvordan studiets deltagere vil handle ift. at udskyde familiedannelsen.

Der er således et stort behov for at give unge og voksne øget og klar viden om risikofaktorer for nedsat frugtbarhed og for, hvordan man kan passe på sin frugtbarhed. Denne viden er en nødvendig forudsætning for at blive i stand til at tage velinformerede beslutninger i forhold til sine egne ønsker om familiedannelse. Det er væsentligt at understrege, at øget viden kun er et første nødvendigt skridt, men ikke i sig selv er tilstrækkeligt for at medføre forandringer og handlinger. Viden skal ikke blot være en generel oplysning, men viden indenfor dette område skal være anvendelig for målgrupperne og skal gøres formålstjenlig for målgrupperne, hvad angår handling og forandring. Nogle af de nødvendige informationsindsatser er

relateret til undervisning i skoler og på uddannelsesinstitutioner. Foreningen Sex og Samfund har igennem de seneste år ændret deres seksualundervisning på skoler og andre uddannelsesinstitutioner til også at omfatte viden om nogle af risikofaktorerne for nedsat frugtbarhed og viden om, hvordan man tager vare på sin frugtbarhed. I tråd hermed udviklede flere ministerier i år 2015 et internetbaseret undervisningsmateriale for gymnasieskolerne om fertilitet, frugtbarhed og risikofaktorer for nedsat frugtbarhed (www.maybebaby.dk).

En anden indsats er klinikker, der rådgiver enkeltpersoner om deres frugtbarhed. I 2011 blev Fertilitetsrådgivningen etableret ved Rigshospitalet (16), og aktuelt er flere fertilitetsrådgivninger etableret eller under etablering andre steder i Danmark, Sverige og Norge. På rådgivningsklinikkerne kan kvinder og mænd henvende sig uden henvisning fra en læge og få undersøgt og vurderet deres fertilitet. Fertilitetsrådgivningen har opbygget en informerende hjemmeside, som er åben for alle (www.fertilitetsraadgivning.dk). Studier blandt de barnløse kvinder, der har henvendt sig til fertilitetsrådgivningen, har vist, at de, der søger fertilitetsrådgivning, i høj grad ønsker dette for at få viden om, hvor længe de kan udskyde deres familiedannelse. Dette på trods af, at kvinderne i studiet i gennemsnit var 37 år og dermed gennemsnitligt allerede havde faldende frugtbarhed (17, 18).

I år 2015 gennemførte Københavns Kommune som den første kommune i landet en informationskampagne for at oplyse om frugtbarhed og risikofaktorer for nedsat frugtbarhed. Kampagnen var målrettet både kvinder og mænd bl.a. med go-cards ('Har du talt dine æg i dag?' og 'Svømmer de for langsomt?'). I kampagnematerialet blev der henvist til ovennævnte hjemmeside (www.fertilitetsraadgivning.dk). Kampagnen fik meget stor opmærksomhed i medierne og blandt unge

voksne – særligt kvinderne. Københavns Kommune undersøgte efterfølgende, hvor mange besøg der havde været på hjemmesiden. Antallet af besøg ugen umiddelbart efter kampagnen steg fra 15 til 140 besøg.

Der er indtil videre kun gennemført få videnskabelige undersøgelser om effekten af forskellige interventioner med undervisning af unge voksne om fertilitet og risikofaktorer for nedsat frugtbarhed. En online undervisning i Canada omfattende ti korte informationer om frugtbarhed og nedsat frugtbarhed viste, at umiddelbart efter at have læst informationer øgede barnløse kvinder og mænd deres viden, og flere fandt en lidt lavere kvindealder ved familiedannelse ideel. Men opfølgning efter seks måneder viste ingen øget viden, og den alder, som studiedeltagerne betragtede som ideel alder for fødsel af første barn, var igen som inden interventionen (19). I et spansk studie undersøgte man i et klinisk, kontrolleret forsøg blandt unge kvinder, der ansøgte om at donere æg, effekten af en intervention, der omfattede: 1) en informerende brochure om frugtbarhed og risikofaktorer for nedsat frugtbarhed kombineret med efterfølgende individuel rådgivning ift. de spørgsmål kvinden havde svaret forkert på, 2) udelukkende udlevering af den informerende brochure, eller 3) ingen information (20). Studiet viste udelukkende effekt i gruppen, der havde fået udleveret brochuren og efterfølgende fik individuel rådgivning. I denne gruppe havde en signifikant større andel af kvinderne en korrekt viden om stigende kvindealders betydning for faldet i frugtbarhed (20). I et svensk, klinisk, kontrolleret studie undersøgte man bl.a. betydningen af at give fertilitetsrådgivning til unge universitetsstuderende kvinder, der henvendte sig på en præventionsklinik (21). Signifikant flere kvinder, der havde deltaget og fået fertilitetsrådgivning, foretrak en lavere alder ved fødsel af sidste barn (fra 35 år til 34 år efter interventionen) (21).

Øge professionelles viden

I tråd med at der er behov for at øge befolkningens viden om frugtbarhed og risikofaktorer for nedsat frugtbarhed, er der et tilsvarende behov for at øge denne viden blandt en række af sundhedsprofessionelle som læger, sygeplejersker, jordemødre, sundhedsplejersker og forebyggelseskonsulenter f.eks. i kommunerne. Der er endvidere behov for også at øge denne viden blandt beslutningstagere i de politiske systemer og andre beslutningstagere, således at politikere og andre beslutningstagere på et oplyst grundlag kan diskutere og beslutte, hvordan udfordringerne skal håndteres, og hvilke indsatser der skal prioriteres.

En tidligere familiedannelse?

Der er solid viden om, at en udskudt familiedannelse til kvindealder midt 30'erne eller senere øger risikoen for, at man enten slet ikke får det barn/de børn man ønsker sig, eller man får færre børn end ønsket. Svenske undersøgelser blandt studerende viser, at blandt de unge voksne, der ønsker sig børn i fremtiden, er det væsentligt for dem ift. familiedannelsen, at de har en stabil partner, at de føler sig tilstrækkeligt modne, har en god økonomi, har afsluttet deres uddannelse og har adgang til offentlig børnepasning (4, 8, 22). Internationale studier på tværs af lande viser, at fleksible barsels- og forældreorlovsmuligheder for både mor og far og etablering af tilstrækkelig adgang til daginstitutioner er afgørende forudsætninger for at påvirke familiedannelsen (23). Meget af dette er allerede etableret i de nordiske velfærdsstater, og i disse lande er der også en højere fertilitet (levendefødsler) end i lande uden tilstrækkelig adgang til offentlig børnepasning og med ringere muligheder for barsel og forældreorlov.

For at forebygge den aldersrelaterede nedsatte frugtbarhed vil det have betydning, at dem, der gerne vil have børn, begynder at få børn tidligere

end i dag – det vil sige begynder at få børn i midt eller slut 20'erne i stedet for i midt eller slut 30'erne. Dette vil være en stor ændring i forhold til det eksisterende fertilitetsmønster med udskydelse af familiedannelsen. En sådan ændring forudsætter holdningsmæssige ændringer både på det individuelle og det samfundsmæssige, strukturelle plan. På det individuelle plan skal en tidligere familiedannelse betragtes som en mulighed – f.eks. at man får sit første barn, allerede mens man er under uddannelse. På det samfundsmæssige, strukturelle plan skal der indsatser til, der understøtter en tidligere familiedannelse for dem, der ønsker det. Det er væsentligt, at indsatserne også understøtter unge kvinder og mænds muligheder for uddannelse og arbejde, således at en mulig tidligere familiedannelse for dem, der ønsker det, ikke forhindrer begge køns deltagelse i uddannelse og arbejdsliv.

Det kan være svært at ændre holdning til, hvornår det er et passende tidspunkt at få børn. En af de betydningsfulde faktorer i forhold til familiedannelse er kvinders (og mænds) tendens til overspringshandlinger, når det gælder familieplanlægning og familieførøgelse. Personlige karakteristika såsom villighed til at tage chancer i livet og at tænke langsigtet er knyttet til handlinger, der kan være bestemmende for nedsat frugtbarhed. Kvinder, der generelt er villige til at tage chancer i livet, udskyder oftere graviditet, og har derfor større risiko for nedsat frugtbarhed (24). Manglende villighed eller evne til at tænke mere langsigtet har også vist sig at være en markant faktor i forhold til både tidlig (teenage-) graviditet og til barnløshed. Den utålmodige kvinde vil oftere blive meget tidlig gravid (25), mens kvinder der har, hvad man kalder inkonsistente tidspræferencer, har større risiko for at blive barnløse (26). En person, hvis adfærd er karakteriseret ved inkonsistente tidspræferencer, har svært ved at gennemføre de handlinger, som hun/han egentlig ønsker at foretage sig. Der er

tale om en generel tendens til at have et markant større fokus på nutiden end på fremtiden, og derved også på de omkostninger/det besvær/den forstyrrelse, som en graviditet og en barselsorlov vil medføre her og nu. At nogle individer har tendens til at udskyde beslutninger om graviditet, har været præsenteret som en faktor, der skal tages hensyn til, når der sættes aldersgrænse for fertilitetsbehandling (27). Det har været argumenteret, at nogle kvinder (og mænd) vil udskyde beslutningen om at få børn, hvis muligheden for fertilitetsbehandling forlænges, med yderligere nedsat frugtbarhed til følge. I Danmark er aldersgrænsen for fertilitetsbehandling for kvinder 45 år, mens der ikke er en aldersgrænse for mænd. At nogle personer har tendens til overspringshandling med udskydelse af graviditet til følge, bør tænkes ind i interventioner, der har til sigte at mindske forekomsten af nedsat frugtbarhed. En italesættelse af problemet kan være det første skridt.

Det er ikke udelukkende på det individuelle niveau, at en mulig tidligere familiedannelse skal diskuteres. Også på det samfundsmæssige, strukturelle plan skal en mulig tidligere familiedannelse italesættes og tillægges betydning. Aktuelt understøtter mange strukturelle forhold en senere familiedannelse; f.eks. initiativer til at unge skal hurtigt gennem uddannelsesforløb og ud på arbejdsmarkedet. Strukturelle indsatser, der kunne understøtte en tidligere familiedannelse for dem, der ønsker det, kunne f.eks. være mere fleksible muligheder for at kombinere familie med uddannelse med deltidsstudieorlov og med arbejdslivet, flere billige boliger, så børnefamilier har råd til en velegnet bolig, billigere daginstitutionspladser til studerende.

OPSAMLING

WHO understreger, at seksuelle og reproduktive rettigheder både omfatter rettighederne til at undgå at få børn og rettighederne til forebyggelse af ufrivillig barnløshed og adgang til fertilitetsbehandling. Forebyggelse og behandling bør således udgøre et makkerpar. I de nordiske lande og nogle få andre højindkomstlande er der etableret en tilstrækkelig adgang til fertilitetsbehandling af høj kvalitet i et offentligt sundhedsvæsen uden brugerbetaling i større omfang.

Der er et stort behov for at igangsætte og videreudvikle forebyggende indsatser overfor nedsat frugtbarhed. Indsatser, der både er målrettet enkeltindivider og er tiltag på samfundsmæssigt og politisk plan. Der er brug for at undersøge, hvad kvinder og mænd ønsker i forhold til familiedannelse og til at udvikle samfundet, så det i endnu højere grad end i dag understøtter befolkningens ønsker om rammer og muligheder for familiedannelse.

LITTERATUR

1. World Health Organization (WHO). Reproductive health strategy to accelerate progress towards the attainment of international development goals and targets. Global strategy adopted by the 57th World Health Assembly. Geneva: World Health Organization, 2004.
2. Notes from WHO/Sex & Samfund Joint Concurrent Session "Infertility: Unmet need for prevention and care – impact, issues and solutions". 4th Women Deliver Congress, May 2016, Copenhagen, Denmark.
3. Hashiloni-Dolev Y, Kaplan A, Shkedi-Rafid. The fertility myth: Israeli students' knowledge regarding age-related fertility decline and late pregnancies in an era of assisted reproduction technology. *Hum Reprod* 2011;26:3045-53.
4. Lampic C, Svanberg AS, Karlström P et al. Fertility awareness, intentions concerning childbearing, and attitudes towards parenthood among female and male academics. *Hum Reprod* 2006;21:558-64.
5. Nouri K, Huber D, Walch K et al. Fertility awareness among medical and non-medical students: a case-control study. *Reprod Biol Endocrin* 2014;12:94.
6. Peterson BD, Pirritano M, Tucker L et al. Fertility awareness and parenting attitudes among American male and female undergraduate students. *Hum Reprod* 2012;27:1375-82.
7. Svanberg AS, Lampic C, Karlström PO et al. Attitudes towards parenthood and awareness of fertility among postgraduate students in Sweden. *Gen Med* 2006;3:187-95.
8. Tydén T, Svanberg AS, Karlström PO et al. Female university students' attitudes to future motherhood and their understanding about fertility. *Eur J Contracep Reprod Health Care* 2006;11:181-9.
9. Virtala A, Vilska S, Huttunen T et al. Childbearing, the desire to have children, and awareness about the impact of age on female fertility among Finnish students. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011;16:108-15.
10. Hammarberg K, Setter T, Norman RJ et al. Knowledge about factors that influence fertility among Australians of reproductive age: a population-based survey. *Fertil Steril* 2013;99:502-7.
11. Vassard D, Lallemand C, Nyboe Andersen A et al. A population-based survey on family intentions and fertility awareness in women and men in the United Kingdom and Denmark. *Ups J Med Sci* 27. jun 2016 (epub ahead of print).
12. Mortensen LL, Hegaard HK, Andersen AN et al. Attitudes towards motherhood and fertility awareness among 20-40-year-old female health care professionals. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2012;17:468-81.
13. Daniluk JC, Koert E, Cheung A. Childless women's knowledge of fertility and assisted human reproduction: identifying the gaps. *Fertil Steril* 2012;97:420-6.
14. Tough S, Tofflemire K, Benzies K et al. Factors influencing childbearing decisions and knowledge of perinatal risks among Canadian men and women. *Matern Child Health J* 2007;11:189-98.

15. Bunting L, Tsibulsky I, Boivin J. Fertility knowledge and beliefs about fertility treatment: findings from the International Fertility Decision-making Study. *Hum Reprod* 2013;28:385-97.
16. Hvidman HW, Petersen KB, Larsen EC et al. Individual fertility assessment and pro-fertility counselling; should this be offered to women and men of reproductive age? *Hum Reprod* 2015;30:9-15.
17. Birch Petersen K, Hvidman HW, Sylvest R et al. Family intentions and personal considerations on postponing childbearing in childless cohabiting and single women aged 35-43 seeking fertility assessment and counselling. *Hum Reprod* 2015;30:2563-74.
18. Birch Petersen K, Sylvest R, Nyboe Andersen A et al. Attitudes towards family formation in cohabiting and single childless women in their mid- to late thirties. *Hum Fertil* 2016;19:48-55.
19. Daniluk JC, Koert E. Fertility awareness online: the efficacy of a fertility education website in increasing knowledge and changing fertility beliefs. *Hum Reprod* 2015;30:353-63.
20. Garcia D, Vassena R, Prat A et al. Increasing fertility knowledge and awareness by tailored education: a randomized controlled trial. *RBM Online* 2016;32:113-20.
21. Stern J, Larsson M, Kristiansson P et al. Introducing reproductive life plan-based information in contraceptive counselling: an RCT. *Hum Reprod* 2013;28:2450-61.
22. Eriksson C, Larsson M, Svanberg AS et al. Reflections on fertility and postponed parenthood – interviews with highly educated women and men without children in Sweden. *Ups J Med Sci* 2013;118:122-9.
23. Mills M, Rindfuss RR, McDonald P et al. Why do people postpone parenthood? Reasons and policy incentives. *Hum Reprod Update* 2011;17:848-60.
24. Schmidt L. Risk preferences and the timing of marriage and childbearing. *Demography* 2008;45:439-60.
25. Golsteyn BHH, Grönqvist H, Lindahl L. Adolescent time preferences predict lifetime outcomes. *Economic Journal* 2014;124: F739-F761.
26. Wrede M. Hyperbolic discounting and fertility. *J Popul Economics* 2011;24:1053-70.
27. Dolan P, Rudisill C. Babies in waiting: why increasing the IVF age cut-off might lead to fewer wanted pregnancies in the presence of procrastination *Health Policy* 2015;119:174-9.

SUMMARY

Overall conclusion

Most young Danes want to be the parents of two or three children and only 5% do not want to have children. According to Danish population statistics, 12-13% of 50-year-old women have not had children, and the same is true for 20-21% of 50-year-old men. Based on this data, it is not known how large the percentage of childless 50-year-old women and men are involuntarily childless, just as we do not know how many 50-year old people have had fewer children than they wanted to have due to reduced fertility.

Reduced fertility comprises both being unable to become pregnant after at least 12 months of trying (infertility) and/or not being able to carry through pregnancy until birth. Among 25-45-year-old women/couples who have tried to have children, every fourth to sixth couple will be infertile during their lives for one or more periods of time. The percentage of those who are infertile at a given time is 10-15%. Thus, the frequency of infertility exceeds the frequency of other chronic diseases (asthma, diabetes, mental illness, cancer and cardiovascular diseases). Reduced fertility is a widespread disease, but in contrast to most other widespread diseases, no social variation is seen. Neither is social variation seen in the results of fertility treatment in the public fertility clinics. In 2010, fertility treatment using the test tube method received the Nobel Prize in medicine, and the nomination emphasised the value of the method in light of the global prevalence of reduced fertility.

It is well documented that reduced fertility can result in a large number of serious mental, sexual

and social consequences for the individual and the couple. The couple loses some of its conceptions of life, and infertility may lead to an existential life crisis. In contrast to many other losses in life, if you are infertile, you lose something that you have not known. At the same time, you lose a conception of having a sound, healthy body, which can give birth/ make a woman pregnant; you lose the possibility of moving from the group of childless adults to the group of parents, and thus also make your own parents become grandparents, and you lose the conception of how your life will be lived. Infertility often results in strong emotional reactions, such as sorrow, anger, and despair, and can result in reduced self-esteem and sexual identity, and many infertile couples will experience that their relationship may be threatened. Often, infertility also has serious negative results for sex life, where the focus changes from pleasure and desire to carefully planned intercourse. From a societal point of view, reduced fertility can ultimately lead to smaller birth cohorts, resulting in a decrease in the part of the population that is employed.

Reduced fertility is interrelated with a large number of different risk factors. These factors can be grouped as follows:

- 1) medical causes and conditions
- 2) behavioural factors
- 3) environmental factors

This report summarises the scientific evidence of prevention possibilities within these three groups, with the main conclusions stated below. The report does not deal with risk factors for reduced fertility in the working environment.

Medical causes and conditions

The two most common medical causes of reduced fertility in women are lack of ovulation or poorly functioning fallopian tubes. Women who do not ovulate may increase the likelihood of becoming pregnant by losing or gaining weight if they are overweight or underweight, respectively. For approximately 40% of infertile couples, the problem is primarily or partially the man's situation, where the most prevalent medical causes of reduced fertility are reduced sperm cell production (undescended testicles, testicular dysgenesis syndrome, varicocele and consumption of medications), obstruction of efferent vas deferens (previous urogenital infections and operations) and genetic diseases. A number of treatment forms, including chemotherapy, are poisonous to the reproductive cells and it should be ensured that patients are offered the possibility of taking fertility preserving measures (freezing eggs, ovary tissue or sperm).

Behavioural factors

Sexually transmitted diseases

Chlamydia is a very frequent sexually transmitted infection, while gonorrhoea is less prevalent. Chlamydia increases the risk of damage to the fallopian tubes and can create scar tissue in the epididymides and other male reproductive organs. It is recommended to reduce the occurrence of sexually transmitted diseases by avoiding unsafe sex (use a condom with new sexual partners) and by testing people who have been exposed to contagion, find and test their sex partners and treat those who have been infected.

Age

Postponement of starting a family until the woman is in her mid-30s or older increases the risk of either not having children at all or having fewer children than were wanted. It is well documented that increasing age is a significant risk factor in itself, es-

pecially women older than 35 and men older than 40-45 result in reduced fertility. At the same time, in both men and women, increased age increases the risk of other risk factors for reduced fertility and for having had these risk factors for a number of years (for example, overweight and smoking.) In addition, with increasing age, there is an increasing risk that men and women may suffer from other diseases, which may have significance for fertility (for example, endometriosis, cancer, sexually transmitted diseases and operations in the pelvis).

It is also well documented that the effect of fertility treatment decreases significantly with increased age in both women and men. Therefore, it is recommended that efforts be made to increase the population's knowledge about how increasing age is a significant risk factor for reduced fertility. This knowledge is part of the basis for women and men to make well-informed decisions regarding their desire to start a family.

Tobacco smoking and the exposure of the embryo to tobacco smoke

It is well documented that smoking and exposure to passive smoking increases the time to pregnancy, the risk of reduced fertility and pregnancy loss, and that smoking can reduce sperm quality. In addition, smoking by the mother during pregnancy seems to reduce the number of eggs or sperm cells in the embryo, and thus reduce the embryo's future fertility. It is recommended that women and couples who smoke and try to become pregnant stop smoking in order to increase their likelihood of having a child and in order to not damage the fertility of the next generation.

Cannabis

The connection between cannabis use and reduced fertility is not well documented, but a number of studies indicate that regular use of cannabis

may result in irregular menstruation cycles in the woman and reduce the sperm quality in the man, which may lead to reduced fertility. Cannabis use is therefore not advisable for women/couples who are trying to have children.

Physical activity

Physical activity prevents a large number of diseases and the Danish Health Authority therefore recommends at least a half hour of physical activity daily, with moderate intensity. These recommendations also apply to women with normal weight who have regular menstruation and are trying to become pregnant. It is well documented that overweight women who want to get pregnant benefit from moderate to heavy physical activity. Women with menstruation disturbances and low BMI should reduce the intensity of heavy physical activity. There is not enough evidence to determine the extent to which physical activity during early pregnancy increases the risk of pregnancy loss. For this reason, pregnant women are not advised to avoid physical activity, but physical activity is recommended throughout pregnancy instead. The recommendation applies to healthy pregnant women who are pregnant without complications. It is recommended that men participate in regular physical activity (a half hour a day) to improve their sperm quality and thus their fertility.

Weight

It is well documented that being overweight reduces fertility and increases the risk of pregnancy and birth complications. Women who are planning pregnancy should, therefore, attempt to have normal weight, because this increases the likelihood of becoming pregnant. Similarly, it is recommended that overweight men lose weight to improve their sperm quality and thus their fertility.

Alcohol

It is well documented that an alcohol consumption of > 6 units of alcohol a week increases the risk of pregnancy loss, but there is no unequivocal evidence that consuming 1-6 units a week increases this risk. It is also well documented that a high level of alcohol consumption (> 14 units per week) increases the risk of increasing the time it takes to become pregnant. There is no unequivocal evidence that a lower level of alcohol consumption also increases the time it takes to become pregnant. Some studies also indicate that a regular high level of alcohol consumption can affect sperm quality negatively. It is recommended that women follow the Danish Health Authority's recommendations to, as far as possible, avoid alcohol when they try to become pregnant and not to consume alcohol while pregnant. It is recommended that men follow the Danish Health Authority's recommendation to consume no more than 14 units of alcohol a week.

Anabolic steroids

Abuse of anabolic steroids is well known among elite athletes, but also among completely ordinary recreational athletes. Anabolic steroids affect sperm quality and testosterone levels. It is recommended not to use anabolic steroids while pregnancy is being planned and during pregnancy (and not at all).

Caffeine

No connection has been found between daily caffeine consumption of up to 300 mg per day (corresponding to three cups of coffee) and the ability to become pregnant or the risk of pregnancy loss. It is uncertain whether a higher consumption can have significance for the likelihood of becoming pregnant and the risk of pregnancy loss. Women who want to become pregnant and pregnant women are, therefore,

advised not to consume more than 300 mg of caffeine per day. There is not sufficient scientific evidence to conclude that the consumption of caffeine can impact sperm quality.

Diet

There are many hypotheses regarding the significance of different food and diets for fertility, but at the present time there is no scientific evidence of a beneficial effect of special diets, food or dietary supplements with regard to improving the likelihood of pregnancy and giving birth to a living child or sperm quality. There is not sufficient new scientific evidence for changing the existing official recommendations of the Danish Veterinary and Food Administration to women who want to become pregnant. There is good evidence for recommending supplementary vitamin D to women with a low vitamin D status (< 50 nmol/l). Weight loss is recommended to overweight women with polycystic ovarian syndrome (PCOS) to achieve regular ovulation and thus increase their likelihood of becoming pregnant. The diet's significance for sperm quality has still not been clarified, but evidence suggests that there is a connection between a healthy diet and good sperm quality. Currently, there are not sufficient successfully completed studies to evaluate the role of vitamin D with regard to sperm quality. Therefore, it is recommended that men who want to have children should eat a healthy, varied diet.

Mental well-being

The mental well-being of a couple is threatened when they cannot have the children that they want, and it is a generally accepted conception that stress reduces fertility. It is well documented that stress can impact sperm quality in men. There are also indications that there is a connection between increased stress levels and an increase in the time it takes to become pregnant, as well as an increased risk of infertility among women or

couples, who try to have children without the aid of fertility treatment. The same connection cannot be found among women or couples undergoing fertility treatment. There is no documentation that taking measures to reduce stress in women undergoing fertility treatment increases the likelihood of having a child. Stress and depression are significantly more frequent among women who have experienced repeated pregnancy loss, but this group has not been studied with regard to whether stress reduces the likelihood of giving birth to a living child. Currently, childless women or couples may be informed about the uncertain evidence there is in this area and support measures that can increase their mental well-being in order to handle the uncertainty and the emotional strains that are related to reduced fertility.

Environmental factors

Environmental chemicals

It is well known that some chemicals can affect fertility negatively, but as a rule, their use is well regulated in Denmark. Therefore, the focus in Denmark has been on hormone-disrupting substances, which are not especially poisonous in the traditional sense of the word, but can affect the hormone system. People come into contact with many potentially hormone-disrupting substances in day-to-day life, for example, via food, clothing, cosmetics, electronics, packaging, house dust and inhaled air. Most hormone-disrupting substances can be measured in the blood or the urine of nearly everyone, both children and adults, and the World Health Organisation and the United Nations Environment Programme (WHO/UNEP) have expressed concern regarding the effect of hormone-disrupting substances on human health, including fertility.

There is strong evidence that exposure to phthalates during the embryonic period can have damaging effects on the male reproductive organs. Data

regarding the significance of bisphenol A for fertility is ambiguous, and there is a lack of knowledge about the relationship between fertility and exposure to UV filters and perfluorinated substances.

We are exposed to a mixture of hormone-disrupting substances and it is not just a problem for researching the substances; it also causes problems for the authorities who regulate the use of the chemicals. Because embryos and children are particularly sensitive with regard to hormone-disrupting substances, the Danish Environmental Protection Agency and the Danish Veterinary and Food Administration have published guidelines for pregnant women and families with small children about how to avoid or limit exposure to these substances. It is, however, difficult to avoid exposure to many of these substances because they are found in many different products that are used in day-to-day life and are not stated on informative labelling. Therefore, it is important to regulate their use, but this requires further research regarding the significance of exposure to hormone-disruptive substances for fertility in both current and future generations.

Preventive measures

The purpose of preventing reduced fertility is, in the long term, reducing its prevalence in the population and thus reducing the number of people who need fertility treatment. There are many different risk factors for reduced fertility. Therefore, it is necessary to develop a broad range of preventive measures to make it possible for the preventive measures to achieve genuine effects. There is a great need to implement and further develop preventive measures against reduced fertility; measures that are both intended for individuals and measures at the societal and political level.

The knowledge of the population about fertility, risk factors for reduced fertility and knowledge

about fertility results following fertility treatment have been thoroughly studied. In summary, the studies show a substantial percentage of the population has insufficient knowledge. The significance of the different risk factors regarding reduced fertility is underestimated, while the results of fertility treatment are overestimated. A larger percentage of men than women have insufficient knowledge. It has also been shown that if you overestimate the likelihood of a 30-year-old woman to become pregnant, you are more likely to want to have your first child at an older age. Thus, there is a great need to take measures that increase the knowledge of young people and adults regarding the risk factors for reduced fertility and knowledge about how to take care of your fertility. Such knowledge is a necessary prerequisite for being able to make well-informed decisions about starting a family. Increasing the knowledge of the population is only the first necessary step, but knowledge in itself is not sufficient to result in changes and actions. Knowledge in this area must be usable by the target groups and must be appropriate for the target groups with regard to actions and change.

There are already a number of different preventive measures regarding sexually transmitted diseases, healthy diets, physical activities, smoking, alcohol and use of cannabis. For the measures that target young people and young adults, it is recommended to include information about what the significance is of these risk factors with regard to their fertility.

Just as there is a need to increase the population's knowledge about fertility and risk factors for reduced fertility, there is a corresponding need to increase this knowledge among professionals in health services, including prevention consultants in the municipalities. There is also a need to increase this knowledge among decision makers in the political systems.

There is a need for attitudinal changes at both the individual level and societal level to make it possible for those who want to, to have their children earlier and thus avoid the fertility problems that are related to age. Also at a societal level, there is a need for structural actions that support the possibility of starting families earlier. For example, having more flexible opportunities in the areas of studying, working and family life, more inexpensive housing that also young families with children can afford, and less expensive places at day-care centres for students.

At societal level, there is a need to restrict the use of reproduction-damaging substances in the environment. In summary, there is a need for further research on the risk factors for reduced fertility and research covering development, implementation and evaluation of a number of different preventive measures to reduce the prevalence of reduced fertility.

ADVICE ON PREVENTING REDUCED FERTILITY

Reduced fertility is a common, often underestimated and complex problem, which is due to both reproductive diseases and a number of individual and societal risk factors. The advice about prevention of reduced fertility is based on current scientific knowledge. It must be pointed out that not all of this advice has been studied equally well, and that although this is about advice to the individual, the responsibility for prevention is that of the individual, health care professionals and politicians.

Advice at an individual level

This advice can contribute to protecting and preserving the individual's fertility, but cannot necessarily prevent reduced fertility. The advice is directed towards both women and men, if not otherwise stated.

- › Fertility is reduced with increasing age, and it is recommended to have a first child while the woman is in her 20s
- › Avoid unsafe sex – to prevent sexually transmitted diseases
- › Be tested if you are at risk of having a sexually transmitted disease and be treated if you have been infected
- › If you want to be pregnant, it is recommended to have regular intercourse two or three times a week. Be aware of having intercourse when ovulating.
- › Avoid active and passive smoking
- › Retain your normal weight (BMI 19-25 kg/m²)
- › Avoid cannabis
- › Be physically active
- › Women: As far as possible, avoid alcohol when trying to become pregnant and avoid alcohol during pregnancy
- › Men: Avoid overconsumption of alcohol (no

more than 14 units of alcohol a week)

Avoid anabolic steroids

- › Women: Do not consume more than 300 mg of caffeine a day (corresponding to three cups of coffee).

Advice on reproductive diseases

Many reproductive diseases cannot be prevented because their causes are still not fully known. Advice is given below regarding improving the situation or increasing the treatment prognosis for people with some reproductive diseases.

- › Overweight (BMI > 30 kg/m²) women with polycystic ovarian syndrome (PCOS) and without normal menstrual cycles should lose weight – even moderate weight loss increases the likelihood of having a child
- › Underweight women with irregular/lack of menstruation should increase their weight to achieve ovulation
- › Women who do not have a normal menstruation cycle and who practice heavy physical activity should reduce the intensity and frequency of their activity in order to achieve ovulation
- › Stress and poor physical well-being among women or couples during fertility treatment does not reduce the likelihood of having a child – therefore, try to avoid worrying about this
- › It should be ensured that women and men who may risk reduced fertility due to serious illness or disease treatment are offered the possibility of freezing eggs/ovaries/sperm so that they can have children at a later time.

Advice at societal level

One should:

- › Implement initiatives with flexible possibilities with regard to studying, working and family life, which support possibilities for starting a family

- › Ensure that the population (young people, adults and the elderly) have knowledge about fertility and risk factors for reduced fertility
- › Integrate information and counselling regarding fertility and risk factors for reduced fertility in existing and future preventive measures regarding health and sexual behaviour
- › Ensure that political decision makers and health professionals have sufficient knowledge about fertility and risk factors regarding reduced fertility
- › Develop and evaluate methods for individual fertility counselling
- › Ensure sufficient and equal access to high-quality public health care services for fertility examinations and fertility treatment
- › Promptly prioritise research on prevention of reduced fertility and risk factors for reduced fertility.

This report does not discuss risk factors in the working environment, which is why there is no advice on preventive measures within this area.

ORDLISTE

Anovulation = manglende ægløsning, viser sig ved sjældne eller helt manglende menstruationer.

Assisted Reproductive Technology (ART)-behandling = en in vitro-behandling, hvor der udtages æg fra kvindens æggestokke, og befrugtningen foregår i en petriskål i laboratoriet. In vitro-behandling omfatter bl.a. in vitro-fertilisering (IVF), mikroinsemination, intracytoplasmatisk sædcelleinjektion (ICSI) og ægdonation.

Azoospermi = total mangel på sædceller.

Befolkningsundersøgelse = undersøgelse, hvor der indsamles informationer om f.eks. en sygdoms forekomst i en befolkningsgruppe på et bestemt tidspunkt. Nogle af disse undersøgelser kaldes også prævalensundersøgelser eller surveyundersøgelser. Informationerne indsamles via f.eks. telefoninterview, postomdelte spørgeskemaer, onlinespørgeskemaer eller registre. Deltagerne i en befolkningsundersøgelse skal være repræsentativt udvalgt i forhold til den befolkningsgruppe, man ønsker at kunne sige noget om.

BMI (body mass index) = en matematisk formel for sammenhæng mellem personers højde og vægt. Vægten angives i kilogram og højden i meter og benævnes med enheden kg/m². Formlen kan anvendes til beregning af over- eller undervægt.

Case-kontrol-undersøgelse = en epidemiologisk undersøgelse, der bruges til identificering af risikofaktorer for specifikke sygdomme. Ved denne undersøgelsestype sammenligner man en gruppe af patienter med nogle, der ikke er syge,

og ser tilbage i tiden for at vurdere, hvordan de to grupper adskiller sig fra hinanden i forhold til eksponering.

Cochranereview = en systematisk litteraturgennemgang af f.eks. behandlingseffekter. Cochrane er et internationalt netværk, der bl.a. har til formål at udarbejde systematiske litteraturgennemgange af diverse behandlingseffekter med henblik på at kvalificere beslutningstagere og klinikere. Se eventuelt www.cochrane.dk.

Demografi = det videnskabelige studie af befolkningsudviklingen. I demografien beskriver man primært befolkningens størrelse (antal) og sammensætning (alder, køn) og studerer udviklingen ud fra ændringer i de såkaldte demografiske komponenter: fertilitet, mortalitet og migration.

Endometriose = forekomst af livmoderslimhinde udenfor livmoderen. Det forekommer hos 6-10 % af kvinder i den fødedygtige alder og forsvinder i forbindelse med overgangsalder.

Epidemiologi = den videnskabelige disciplin, der har til formål at beskrive og analysere forhold, som kan have indflydelse på sundhed og sygdom i befolkningsgrupper. Epidemiologi bygger hovedsageligt på eksperimentelle og observerende undersøgelsesmetoder.

Epidemiologiske undersøgelser = undersøgelser af grupper af personer. Undersøgelserne kan være observerende (hvor undersøgeren blot observerer sammenhænge), eller de kan være interventionsundersøgelser (hvor designet indebærer en eller anden form for påvirkning af

deltagerne). De observerende undersøgelser opdeles efter, hvordan de personer, der indgår, adskiller sig i relation til en bestemt eksponering (i f.eks. kohorteundersøgelser), eller efter et bestemt udfald (f.eks. nedsat frugtbarhed).

Evidens = selvom ordet evidens er nært beslægtet med bevis, er evidens i forskningssammenhæng ikke ensbetydende med en definitiv sandhed eller et afgørende bevis. At der er evidens for noget, er udelukkende udtryk for, at flere solide forskningsresultater peger i samme retning. Hvis det modsatte er tilfældet, altså at forskningsresultaterne peger i forskellige retninger, eller der ikke findes flere undersøgelser af samme problemstilling, taler man derimod om, at der er manglende eller utilstrækkelig evidens.

Fekundabilitet = sandsynligheden for at opnå en graviditet i en enkelt menstruationscyklus.

Fertilitet = opnåelse af graviditet. Inden for demografi betyder fertilitet fødsel af levende barn.

Fertilitetsbehandling = samlet betegnelse for alle de forskellige in vivo- og in vitro-metoder til behandling af nedsat frugtbarhed.

Fertility awareness = en forståelse af og opmærksomhed på frugtbarhed, risikofaktorer for nedsat frugtbarhed (individuelle og samfundsmæssige) samt samfundsmæssige og kulturelle faktorer af betydning for familieplanlægning og familiedannelse.

Fertilitetsbevarende tiltag = nedfrysning af æg, æggestokvæv eller sæd.

Fertilitetsrate = et relativt mål for fødsler i en gruppe eller en befolkning. Fertilitetsrater kan anvendes i studier af den demografiske fertilitetsudvikling i en befolkning og i sammenligninger

mellem forskellige befolkninger. Demografisk udtrykker den summariske fertilitetsrate antal levendefødte i en given periode (oftest et kalenderår) pr. 1.000 personer i befolkningen i et land, område eller lignende. Den generelle fertilitetsrate udtrykker antal levendefødte pr. kalenderår pr. 1.000 kvinder i det såkaldt fertile aldersinterval, som er 15-49 år. En aldersspecifik fertilitetsrate beregnes tilsvarende, men omfatter kun en specifik alder, evt. en fem- eller tiårsaldersgruppe.

Forsørgerbrøk = forholdet mellem størrelsen på den aldersgruppe, der kan være erhvervsaktiv, producere, tjene penge og betale skat, og størrelsen på de aldersgrupper, der er uden for arbejdsmarkedet, dvs. børn, unge og gamle. Betegnes også den demografiske forsørgerbrøk.

Frugtbarhed = evnen til at blive gravid og til at gennemføre en graviditet frem til fødsel af et levende barn.

Fødselskohorte = en gruppe personer, der defineres ud fra, at de er født i det samme kalenderår (se også »Kohorte« nedenfor).

Graviditetstab = graviditet, der ufrivilligt afsluttes før graviditetsuge 22.

Hazard ratio (HR) = risiko ved en given faktors indvirkning i forhold til dem, som ikke har denne faktor.

In vitro = hvad der foregår i reagensglas, celledyrkningsskåle m.m., dvs. uden for organismen (i modsætning til in vivo).

In vivo = hvad der foregår i den levende organisme.

Infertilitet = inden for medicin og epidemiologi anvendes begrebet infertilitet om en reproduktiv

sygdom, hvor kvinden/parret ikke har opnået en graviditet efter mindst 12 måneders forsøg med ubeskyttede, regelmæssige samlejer. Primær infertilitet betyder infertilitet, hvor en kvinde aldrig har opnået en graviditet/en mand aldrig har gjort en kvinde gravid, og sekundær infertilitet betyder infertilitet, når en kvinde tidligere har været gravid, eller at en mand tidligere har gjort en kvinde gravid. Inden for demografi anvendes begrebet infertilitet om manglende fødsel af levende barn (barnløshed) uanset årsagen hertil.

Interventionsundersøgelse = en undersøgelse, hvor man undersøger effekten af en intervention (f.eks. behandling af nedsat sædkvalitet) ved at sammenligne en gruppe, som får behandlingen, med en anden gruppe, som ikke får behandlingen. Nogle gange indgår der flere end to grupper i sådanne undersøgelser. I eksperimentelle undersøgelser er betingelserne for deltagerne under direkte kontrol af forskeren. Ofte indebærer det, at en gruppe mennesker udsættes for behandling eller anden intervention, som ikke nødvendigvis vil have fundet sted naturligt. Den mest anvendte eksperimentelle undersøgelsestype er den randomiserede, kontrollerede undersøgelse (RCT).

Justerede mål = ved hjælp af statistiske metoder kan man tage højde for den effekt, som f.eks. køn, alder, socioøkonomiske forhold eller rygning vil kunne have på et resultat – se også »Konfounding«. Man justerer således resultaterne for bedre at kunne sammenligne forskellige grupper, hvor netop disse faktorer ikke var ligeligt fordelt.

Kohorte = en gruppe af mennesker, der i en undersøgelse følges over tid.

Kohorteundersøgelse = undersøgelse, hvor man ser frem i tiden. Derfor tager man udgangspunkt i informationer om eksponeringer i den undersøgte

befolkningsgruppe, og derefter ser man efter f.eks. manglende ægløsning eller fosterdød (udfald). Kohorteundersøgelser kaldes også followupundersøgelser, da man følger en gruppe mennesker (en kohorte) over et tidsrum. Ved periodens afslutning sammenlignes forskellige faktorer for de personer, der fik en sygdom eller døde, med faktorer for de personer, som ikke havde dette udfald.

Kohortefertilitet = opgørelse af det antal levendefødte børn, som 1.000 kvinder med et bestemt fødselsår føder, inden de fylder 50 år. Der er tale om en empirisk optælling, hvor der sker en gradvis opsummering år for år af antal børn født af kvinder med det pågældende fødselsår. Benævnes også generationsfertilitet eller livstidsfertilitet i demografien.

Konfidensinterval (sikkerhedsinterval, KI) = et udtryk for den tilfældige usikkerhed af et resultat, som er udtrykt ved et estimat. Jo bredere konfidensinterval, jo mindre præcision har estimatet – og jo smallere konfidensinterval, jo mere præcist er estimatet. Usikkerheden vil oftest blive angivet som 95% konfidens-interval. Det skal forstås sådan, at hvis forsøget gentages mange gange, vil resultaterne i 95% af tilfældene ligge inden for det interval, der angives. Hvis f.eks. relativ risiko eller oddsratio bruges, kan den statistiske signifikans afgøres ved at se på, om konfidensintervallet omslutter værdien 1. Er det tilfældet, er resultatet ikke statistisk signifikant, da det sande resultat lige så godt kunne være 1, hvilket betyder, at der ikke er forskel på interventions- og kontrolgruppen.

Kumuleret = betyder, at man gradvis adderer, f.eks. antallet af børn født af kvinder fra et bestemt fødselsår, i så lang en periode, der kræves for den pågældende problemstilling (se også »Kohortefertilitet« ovenfor).

Konfounding = sammenblanding eller forveksling. En konfounder kan fordreje det sande forhold mellem to eller flere faktorer. Man taler om konfounding, når der i en undersøgelse findes konkurrerende faktorer (konfoundere), som kan påvirke et resultat og give anledning til fortolkningsfejl. En konfounder har indvirkning på både eksponering og udfald. Typiske konfoundere er f.eks. alder, køn og socioøkonomisk status. Bliver konfoundere ikke taget i betragtning, kan der drages forkerte konklusioner om eventuelle sammenhænge (associationer).

Livstidsprævalens = den kumulerede hyppighed af f.eks. en sygdom henover en livsperiode. Omfatter således hyppigheden blandt både de personer, der p.t. har sygdommen, og de personer, der tidligere har haft sygdommen.

Livstidsfertilitet = se »Kohortefertilitet« ovenfor.

Metaanalyse = en samlet systematisk og statistisk analyse af tidligere empiriske undersøgelser (randomiserede kliniske forsøg) udført om samme emne.

Mikrodeletion = små genetiske fejl.

Naturlige befolkningstilvækst = forskellen mellem den summariske fertilitetsrate og den summariske mortalitetsrate (begge pr. 1.000 personer i en befolkning) eller antallet af levendefødte og døde i en befolkning.

Nedsat frugtbarhed = manglende evne til at opnå en graviditet inden for mindst 12 måneders forsøg (dvs. infertilitet) og/eller evnen til at opnå en graviditet i løbet af mindre end 12 måneders forsøg, men manglende evne til at gennemføre en graviditet frem til et levendefødt barn (f.eks. på grund af graviditetstab).

Non-Assisted Reproductive Technology (Non-ART) -behandling = en in vivo-behandling, som f.eks. inseminationsbehandlinger, hvor der lægges oprenset sæd op i livmoderhulen, og befrugtningen foregår i æggelederen.

Observationel undersøgelse = undersøgelse med grupper af personer, hvor undersøgeren blot observerer sammenhænge (i modsætning til en interventionsundersøgelse, hvor designet indebærer en påvirkning af deltagerne). De observerende undersøgelser opdeles efter, hvordan de personer, der indgår, adskiller sig i relation til en bestemt eksponering, som fysisk aktivitet (i f.eks. kohorteundersøgelser) eller efter et bestemt udfald, f.eks. vanskelighed ved at opnå graviditet.

Oddsratio (OR) = i undersøgelser, hvor man bruger odds (oftest case-kontrol-undersøgelser), kan man beregne en oddsratio (OR) ved at dividere odds for det udfald, man undersøger, med odds i kontrolgruppen. OR bruges som et estimat af den relative risiko i case-kontrol-undersøgelse, hvor man undersøger udfald, som forekommer sjældent.

Placebo = en ikkevirkende behandling, som på alle andre punkter end netop det, som man ønsker at undersøge effekten af, ligner den ægte behandling.

Prospektiv undersøgelse = en undersøgelse, hvor oplysninger om eksponering er indsamlet før kendskab til udfald.

Publikationsbias = en skævvridning (bias) i den forskning, der bliver offentliggjort i videnskabelige tidsskrifter. Årsagerne til den skævvridning kan være forskellige situationer. Ikke alle undersøgelser bliver offentliggjort i videnskabelige tidsskrifter. Selvom alle velgennemførte undersøgelser burde være lige vigtige i det samlede billede, er det desværre sådan, at de undersøgelser, som

viser statistisk signifikante resultater, har en større chance for at blive offentliggjort, end dem, der ikke har givet signifikante resultater. For at reducere risikoen for publikationsbias er det nødvendigt også at indsamle oplysninger om upublicerede forsøg, når man laver systematiske forskningsoversigter.

Punktprævalens = hyppighed af f.eks. en sygdom på et givet tidspunkt.

Randomisering = lodtrækning. Man fordeler undersøgelsesdeltagerne helt tilfældigt i forskellige grupper for at sikre, at grupperne er så ens som muligt med hensyn til alle kendte og ukendte faktorer. Herved undgår man konfounding, dvs. bagvedliggende årsager.

Randomiserede, kontrollerede undersøgelse (RCT) = undersøgelse, hvor man fra begyndelsen fordeler forsøgsdeltagerne i to eller flere grupper ved hjælp af lodtrækning. Herefter udsættes en eller flere grupper for den intervention (f.eks. en behandling), man ønsker at undersøge effekten af, mens en kontrolgruppe ikke udsættes for interventionen. Ved at sammenligne resultaterne i interventions- og kontrolgrupperne kan man afgøre interventionens effekt. RCT kommer af det engelske udtryk randomised controlled trial.

Relativ risiko (RR) = forholdet mellem risikoen i to grupper. Undertiden anvendes relativ risiko også som et estimat, der er beregnet som oddsratio (OR) og som hazard ratio (HR).

Reproduktionsniveau = angiver i demografien den størrelse af den samlede fertilitet (se nedenfor) i en befolkning, som kræves, for at befolkningen i fremtiden kan »reproducere« sig selv, dvs. ikke mindskes i størrelse. Dette niveau afhænger af de seneste dødelighedsforhold, det antalsmæssige forhold mellem drenge og piger ved fødslen og de

aldersspecifikke fødselshyppigheder. Reproduktionsniveauet skal være 1.000, for at befolkningen i Danmark nøjagtigt kan reproducere sig.

Reproduktiv sundhed (reproductive health) = et engelsk begreb, der blev defineret i 1994 på en af De Forenede Nationer (FN)'s befolknings- og udviklingskonferencer: »Reproductive health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity, in all matters relating to the reproductive system and to its function and processes. Reproductive health therefore implies that people are able to have a satisfying and safe sex life and that they have the capability to reproduce and the freedom to decide if, when and how often to do so«.

Sammenhæng (association) = en sammenhæng kan beskrives ved at undersøge, hvor stor risikoen er, for at en eksponering giver et bestemt udfald i en gruppe, og sammenligne det med risikoen for det samme udfald i en anden gruppe, som ikke har været udsat for den pågældende eksponering. At der er en association mellem en eksponering og et udfald, er ikke det samme som, at der også er en årsagssammenhæng mellem dem. I nogle tilfælde vil det være vanskeligt at afgøre, hvornår de hændelser, man måler på, er indtruffet, hvilket kan komplicere adskillelse af årsag og virkning.

Samlede fertilitet = et mål for fertilitetsniveauet i en befolkning. Samlet fertilitet angiver det antal levendefødte, som 1.000 kvinder ville sætte i verden i løbet af den fertile aldre 15-49 år, hvis 1) ingen af de 1.000 kvinder døde før det fyldte 50. år, og 2) de i hver aldersklasse fødte netop så mange børn, som angivet ved årets fertilitetsrater.

Signifikans = ved hjælp af beregninger kan man vurdere, om et resultat er statistisk signifikant. Det betyder, at den observation eller sammenhæng, som har været undersøgt, kun med 5% sandsynlighed er tilfældig. Statistisk signifikans betyder med andre ord, at man kan være mere sikker på, at resultatet afspejler en sammenhæng.

(Systematisk) review (forskningsoversigt)

= en opsummering af forskningsresultaterne af enkeltundersøgelser. Under udarbejdelsen af en systematisk forskningsoversigt har forskerne gennemført systematiske databasesøgninger efter enkeltundersøgelser inden for samme emne og kritisk vurderet kvaliteten af dem. Ofte ser man, at der er lavet en såkaldt metaanalyse, hvor man har udført statistiske beregninger på resultaterne fra enkeltundersøgelser, så man får et samlet gennemsnit af de sammenlignede undersøgelseres resultater. Sidst i forskningsoversigten vurderer forskerne dokumentationsgrundlaget for, at en bestemt eksponering, behandling eller intervention har en effekt på f.eks. risikoen for sygdom eller død.

Tid til graviditet = antal menstruationscykli eller antal måneder fra kvinden begynder at forsøge at blive gravid, til en graviditet er opnået.

Tværsnitsundersøgelse = undersøgelser, hvor man ser på eksponering (f.eks. seksuelt overført infektion eller fysisk aktivitet) og udfald (f.eks. nedsat frugtbarhed) på det samme tidspunkt. Formålet er at belyse sammenhængen mellem forskellige risikofaktorer og sygdom eller død.

Tværsnitsmål = en beregning, der er baseret på målinger (opgørelse, besvarelse, optælling), der dækker en kort afgrænset periode, f.eks. et kalenderår.

Årsagssammenhæng = ved hjælp af epidemiologiske undersøgelser søges mulige sammenhænge mellem en eksponering (f.eks. rygning eller kost) og et senere opstået udfald (f.eks. manglende ægløsning eller nedsat sædkvalitet) eller eventuelt død belyst. Altså hvad der er årsagen til sygdom eller død som følge af en eksponering – eller med modsat fortegn: Om en behandling medfører en bedring i et udfald.